FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1961 N° 106

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

APFELBAUM, MARIAN

Interne des Hôpitaux de NICE

Né le 26 Juin 1931 à VARSOVIE (POLOGNE)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION à L'ETUDE de

LA REGULATION DE LA SECRETION D'ALDOSTERONE

President : Monsieur le Professeur FAUVERT

ROGER VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1961 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

APFELBAUM, MARIAN

Interne des Hôpitaux de NICE

Né le 26 Juin 1931 à VARSOVIE (POLONGE)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION à L'ETUDE de

LA REGULATION DE LA SECRETION D'ALDOSTERONE

President : Monsieur le Professeur FAUVERT

ROGER VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

Ha

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

18-1-69

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN . . . . . L.BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . .Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
" (Prof. à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof.à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof.à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Institut G.ROUSSY)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	QUENU (J.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553817_0034

Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MM. GAUDART d'ALLAINES
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enf.Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Cl.Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J.)
(Broussais	SOULIE (P.)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	de GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enf. Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	MM. TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive (Prof. à titre pers.)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GABBIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée)	MERKEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
" (Prof. à titre personnel)	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BINET (L.)
" (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
" " (Prof. à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES de CONFERENCES - AGREGES :

Anatomie	MM. CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	Melle GAUTHIER-VILLARD (P.)
	Pr. sans ch.
	MM. BUSSER
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NEVOT (A.) Pr.s.ch.
	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	(Pr. sans ch.)
	POLONOSKI (J.) M.con
Biologie appliquée à l'Education Physique & aux Sport	PLAS (F.)
Cancinologie	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)

Hygiène [illegible]	[illegible] (R.)
Hygiène [illegible] médecine préventive	[illegible] (P.)
Hygiène [illegible] médecine préventive (Prof. à titre pers.)	[illegible] (M.)
Médecine du Travail	[illegible] (H.)
Médecine légale	[illegible] (R.)
Parasitologie	[illegible] (H.)
Pathologie chirurgicale	[illegible] (R.)
Pathologie exotique	[illegible] (G.)
Pathologie expérimentale et comparée)	[illegible] (F.-P.)
Pathologie médicale	[illegible] (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	[illegible] (R.)
Pharmacologie	[illegible] (J.)
" (Prof. à titre personnel)	[illegible] (M. [illegible])
Physiologie	[illegible] (L.)
" (Prof. à titre personnel)	[illegible] (D.)
Physique médicale	[illegible] (A.)
" " (Prof. à titre personnel)	[illegible] (A.)
Radiologie médicale	[illegible] (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	[illegible] (L.)
Thérapeutique	[illegible] (C.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS

et MAITRES de CONFÉRENCES - AGRÉGÉS :

Anatomie	MM.	[illegible] (J.)
		[illegible] (C.)
		[illegible] (G.)
Anatomie pathologique		[illegible] (P.)
		Pr. sans ch.
	MM.	[illegible]
		[illegible] (Ch.)
		[illegible] (L.)
		[illegible] (J.)
Anesthésiologie		[illegible] (J.)
Bactériologie		[illegible] (A.) Pr.s.ch.
		[illegible] (P.)
		[illegible] (D.)
		[illegible] (P.)
Biochimie médicale		[illegible] (A.)
		(Pr. sans ch.)
		[illegible] (J.) m.conf.
Biologie appliquée à l'Education physique & aux Sports		[illegible] (P.)
Cardiologie		[illegible] (P.)
		[illegible] (J.)

Dermato-Syphiligraphie	MM.	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie		JEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie		TUCHMANN-DUPLESSIS(
		pr. sans che.
Hématologie		BILSKI-PASQUIER (G.
		DAUSSET (J.)
Histologie		COUJARD (R.)Pr.s.ch
		MARGIS (M.)
		RACADOT (J.)
Hydrologie		CORNET (A.)
Hygiène		BOYER (J.)Pr.s.ch.
	Mme	CARRE-HURST (L.)
Maladies infectieuses	MM.	BASTIN (R.)
		DUPONT (V.)
Médecine légale		DEROBERT (L.)
		Pr. s. ch.
		HADENGUE (A.)
		FOURNIER (E.)
		GUENIOT (M.)
Médecine du travail		ALBAHARY (C.)
Neurologie		LHERMITTE (F.)
Obstétrique		GRANJON (A.)
		HERVET (E.)
		LE LORIER (G.)
		MORIN (P.)
		MUSSET (R.)
		ROBEY (M.)
		TROYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie		BREGEAT (P.)
		SARAUX (H.)
Orthopédie		JUDET (R.)
		RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie		DEBAIN (J.)
Parasitologie		BRUMPT (L.C.)P.s.ch
		CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale		BARCAT (J.)
		BINET (J.P.)
		CAUCHOIX (J.)
		CHATELIN (C.L.)
		DUBOST (Ch.)
		DUBOST (Cl.)
		FAUREL (J.)
		FLABEAU (F.)
		GERMAIN (A.)
		LAURENCE (G.)
		agr. per.

Pathologie chirurgicale (suite)	MM. LORTAT-JACOB (J.L) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.)M.Conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (R.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H) M.Conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie - Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.)Pr.s.Ch. DEJOURS (P.)

Physique médicale	MM.	GOUGEROT (L.) M. Conf.
		Pr. sans ch.
		KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie		KREIS (B.)
Psychiatrie		PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile		DUCHE (D.)
Rhumatologie		DELBARRE (F.)
Stomatologie		CERNEA (P.)
	Mme	A. CHAPUT M. Conf. Agr.
		GRELLET (M.)
Thérapeutique	MM.	CHASSAGNE (P.)
		LAMOTTE (M.)
Urologie		QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

(à titre permanent)

Anatomie	MM.	DEBEYRE
Clinique Chirurgicale		ABOULKER (P.)
		AMELINE (A.)Pr.s.ch.
		HUGUIER (J.)
		OLIVIER (C.)
		PADOVANI (P.)
		POILLEUX (F.)
		ROUX (M.)
		VERNE (J.M.)
Clinique médicale		BOUDIN (G.)
		CONTE (M.)
		DOMART (A.)
		PERRAULT (M.)
		RAMBERT (P.)
		THIEFFRY (S.)
		TURIAF (J.)
Clinique obstétricale		GRASSET (J.)
		LEPAGE (F.)
		MAYER (M.)
		RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique		DESVIGNES (P.)
		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		MADURO (R.)

Clinique pédiatrique et puériculture	MM.	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique		BARUK (H.)
Clinique urologique		KUSS (R.)
Médecine légale		GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale		ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale		RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire Général de la Faculté MM. LENA (J.)

Secrétaires Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.)Melle HURE (

Conservateur en Chef Monsieur le Docteur HAHN (A.

Conservateurs Melles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.)

Bibliothécaires Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
Melles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

Professeur Docent à l'Université de VARSOVIE

Qui consacra sa vie

à la recherche médicale

A Monsieur le Professeur F A U V E R T,

Professeur de Biologie Médicale à la Faculté
de Médecine de PARIS,

Qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

A Monsieur le Professeur A. J O S T

de la Faculté des Sciences de PARIS,

dont l'enseignement m'initia aux techniques

de l'expérimentation endocrinienne

A Monsieur ALBEAUX FERNET,

Médecin des Hôpitaux de PARIS,

Qui a bien voulu nous accueillir au Laboratoire
de son service,

où ce travail fut accompli.

A Monsieur le Docteur H.P. K L O T Z,

Médecin des Hôpitaux de PARIS,

Qui a bien voulu nous confier des malades
et nous aider de ses conseils .

A Monsieur J.D. R O M A N I ,

Directeur du Laboratoire d'Endocrinologie,

Qui inspira cette thèse et l'enrichit de ses travaux.

A Madame A. K E L L E R ,

à laquelle est due la partie
histologique de ce travail ,

A Mademoiselle C. B E S S A R D,

Qui en assura la partie
biochimique.

A Messieurs les Docteurs :

AUDOLY ,

AUGIER,

COSSA,

GAZEIX,

GUIRAN,

LAPEYRE,

MAZET,

RIVOIRE,

RIVOLIER,

Médecins des Hôpitaux de NICE

I N T R O D U C T I O N

La régulation du métabolisme du sel est un problème vaste et complexe. L'aldostérone n'en est qu'un des aspects.

Le rein, en particulier, est non seulement un effecteur, mais possède aussi une importante autonomie d'adaptation. Nos connaissances en ce domaine, d'ailleurs en pleine évolution, n'ont pu être résumées dans ce travail.

L'hormone antidiurétique partage avec l'aldostérone, comme nous le verrons, un système de contrôle en retour, chacune déterminant un facteur essentiel à la régulation de l'autre.

Nous ne traiterons que la partie "aldostérone" de ce dyptique. De même, nous ne traiterons pas les découvertes récentes et fécondes du domaine des "antialdostérones".

Enfin, l'isolement de l'aldostérone, sa synthèse, les moyens de dosage, sa biogenèse et son catabolisme - tous sujets qui ont donné lieu à des mises au point récentes - seront volontairement passés sous silence.

Ainsi, nous avons été amenés à limiter sévèrement notre sujet.

PLAN GÉNÉRAL

I N T R O D U C T I O N

PREMIERE PARTIE

VOLEMIE et VOLORECEPTEURS

1.- VOLEMIE

a.- Généralités
b.- Etude de l'hypervolémie isolée
c.- Etude de l'hypovolémie isolée

2.- VOLORECEPTEURS

a.- Historique
b.- Récepteurs de l'oreillette droite
c.- Récepteurs de la jonction thyrocarotidienne
d.- Schéma d'ensemble

3.- ILLUSTRATION CLINIQUE - ALDOSTERONURIE SOUS L'EFFET DES DIURETIQUES

a.- Méthodes
b.- Sujets sans oedèmes
c.- Sujets oedemateux
d.- Discussion

4.- C O N C L U S I O N

5.- B I B L I O G R A P H I E

SECONDE PARTIE

CENTRES REGULATEURS CEPHALIQUES

I;- RÔLE de l'HYPOPHYSE

a.- Effets de l'hypophysectomie
b.- Action de l'A.C.T.H. in vivo / in vitro
c.- Observations cliniques

II.- CENTRES DIENCEPHALO-MESENCEPHALIQUES

a.- Leur mise en évidence
b.- Historique en (pathologie traumatique et neuro-chirurgicale / pathologie médicale
c.- Observations cliniques
d.- Calcul statistique et Discussion

III.- RESUME

IV.- BIBLIOGRAPHIE

TROISIEME PARTIE

HORMONES ADRENO-GLOMERULO-TROPHIQUES

I.- HISTORIQUE

a.- Mise en évidence dans l'urine et dans le plasma
b.- Extraits du mésencéphale et de l'épiphyse

II.- EXPERIMENTATION d'un EXTRAIT EPIPHYSAIRE GLOBAL

a.- Histologie et Histochimie de la glomérulée (rats)
b.- Rétention sodique (rats)

3.- FRACTIONNEMENT DE CET EXTRAIT

a.- Formule provisoire d'un des composants
b.- Son expérimentation

4.- D I S C U S S I O N

5.- B I B L I O G R A P H I E

CONCLUSIONS

PREMIERE PARTIE

VOLEMIE ET VOLORECEPTEURS

1.- VOLEMIE

a.- Généralités
b.- Etude de l'hypervolémie isolée
c.- Etude de l'hypovolémie isolée

2.- VOLORECEPTEURS

a.- Historique
b.- Récepteurs de l'oreillette droite,
c.- Récepteurs de la jonction thyrocarotidienne
d.- Schéma d'ensemble

3.- ILLUSTRATION CLINIQUE - ALDOSTERONURIE SOUS-DIURETIQUES

a.- Méthodes
b.- Sujets sans oedèmes
c.- Sujets oedemateux
d.- Discussion

4.- CONCLUSION

5.- BIBLIOGRAPHIE

I.- V O L E M I E

.- GÉNÉRALITÉS

L'étude des récepteurs contrôlant "en retour" l'excrétion sodique était rendue difficile par leur intégration dans la régulation complexe du métabolisme hydrominéral.

En effet, les changements hémodynamiques agissent directement sur les reins, provoquant des variations du flux rénal, et par ce moyen, celles de la filtration glomérulaire et vraisemblablement aussi de la réabsorption tubulaire.

Ces interactions et celles qui existent avec le système antidiurétique rendaient impossible une interprétation sélective lorsqu'on n'avait à sa disposition que des résultats finaux, c'est-à-dire le taux de la diurèse et la concentration sodique urinaire.

Néanmoins, la relative indépendance de l'excrétion sodique au cours de changements de la diurèse fut démontrée précocément.

Par exemple, dès 1954, BRUN & Collaborateurs (10) notent qu'au cours de l'oligurie orthostatique, l'hyponatrurie était cinétiquement et quantitativement indépendante de la réduction du flux rénal et de la diurèse.

.- ETUDE DE L'HYPERVOLÉMIE ISOLÉE

En 1951, WELT et ORLOFF (57) écrivent que l'augmentation du volume plasmatique entraîne chez le sujet normal une excrétion accrue des électrolytes.

En 1952, STRAUSS, DAVIS, RASEMBAUM et ROSSMEISL (50) ont obtenu une importante décharge sodique par des perfusions hypotoniques isolées.

La même année, JUDSON, HATCHER, HALLPERIN, WILLKINS (31) en étudiant la congestion veineuse des membres inférieurs découvrent qu'on peut empêcher la survenue de la rétention sodique par des transfusions abondantes, travaux repris et confirmés par les mêmes auteurs (32).

GOODYER, PETERSON et RELMAN (22), dès 1949, PETERSDORF et WELT, en 1953, avaient mis en évidence une fuite sodique au cours de perfusions d'albumine hyperoncotiques. (43)

LEAF, BARTTER, SANTOS et WRONG (33), ainsi que WESTON, HANENSON, GROSSMAN, BERDASCO et WOLFMAN (54) réalisèrent une étude systématique de l'hypervolémie provoquée par la pitrésine. Le sujet d'expérience soumis à la fois à une surcharge aqueuse et à l'hormone antidiurétique présente successivement :

1.- Une fuite sodique (accompagnée d'une diurèse osmotique)

2.- 24 à 48 heures après l'arrêt de l'hormone antidiurétique une abondante diurèse aqueuse qui, à cause du déficit sodique de la première période, abaisse la volémie et le poids au-dessous des chiffres initiaux.

3.- L'hypovolémie ainsi réalisée précède une rétention sodique compensatrice.

Donc, lorzque la volémie est augmentée, et ceci même par un moyen qui n'influence ni la natrémie ni le capital sodique, il existe une décharge sodique.

C.- ETUDE DE L'HYPOVOLÉMIE ISOLÉE

Le corollaire logique, à savoir que l'hypovolémie provoque une rétention sodique, reçut, lui aussi, une abondante vérification expérimentale.

En 1953, FUTZGUGH et collaborateurs (16) ont réalisé une rétention sodique en soustrayant le sang des membres inférieurs par garrot. D'autres auteurs, déjà cités, ont fait des observations semblables en étudiant les congestions veineuses des membres inférieurs. Plus récemment, MULLER, BLONDEL et MANNING (39) GOWENLOCK MILLS et THOMAS (24) ont repris l'étude de l'orthostatisme et ont

montré que la baisse de la natrurie était due à une réaction hyperaldostéronique, le mécanisme invoqué étant une diminution du retour veineux.

BARTERR (4) et d'autres auteurs ont provoqué l'hyperaldostéronémie au cours de saignées. Le clocher est annulé en retransfusant le sang soustrait. (15)

FINE, MEISELAS et AUERBACH (17) CAMP, TATE, LAWRENCE et WOOD (11), de nombreux autres auteurs ont aussi obtenu des résultats de même signification.

Donc, indépendamment de la natrémie, une hypovolémie expérimentale isolée entraîne une rétention sodique.

II.- VOLORECEPTEURS

A.- HISTORIQUE

Nous avons vu que les accumulations sanguines dans les membres inférieurs équivalaient à une hypovolémie (garrot, orthostatisme, congestions veineuses), ce qui suggérait qu'il ne s'y trouvait pas de volorécepteurs.

Voici quelques expériences qui orientèrent vers une localisation thoracique. DRURY, HENRY et GOODMAN (13), en 1947, trouvent une diminution de la diurèse chez les animaux qu'on fait respirer en pression positive.

SIEKER, GAUER et HENRY, en 1954, ont repris ces travaux chez l'homme et l'étendirent aux pressions négatives (qui provoquent une augmentation de diurèse et d'excrétion sodique).(48)

En 1956, HENRY, GAUER et LEEVES (27) réalisent des variations d'excrétion sodique en introduisant un ballonnet gonflable dans l'oreillette droite (28).

DAVIS et collaborateurs, au cours de leurs travaux sur les conséquences de la striction de la veine cave inférieure (technique utilisée dès 1948 par Mac KEE, SCHLOERB, SCHILLING, TISCHKOPF et WHIPLE) ont mis en évidence le fait que la rétention sodique est le fait premier du syndrome, puis démontrèrent qu'elle est due elle-même à un hyperaldostéronisme.(12 - 37)

D'autres publications attireront l'attention sur la région cervicale.

VIAR, OLIVER, EISENBERG, LOMBARDO et WILLIS, en 1951, découvrent que la diminution de la natrurie provoquée par l'orthostatisme est annulée par la compression du cou.(53)

En 1953, GREEN localise à la zone carotidienne les récepteurs sensibles chez le chat. (25)

Mais nos connaissances actuelles sont surtout dues à BARTTER qui, dans une série de publications, de 1947 à 1960, reprit avec ses collaborateurs l'étude du problème. (3, 4, 5, 6, 7, 19, 20)

B.- RÉCÉPTEURS DE L'OREILLETTE DROITE

La constriction susdiaphragmatique de la veine cave inférieure provoque une augmentation de l'aldostérone (6) dans le sang prélevé à la veine surrénalienne par la technique décrite en 1955 par HUME et NELSON (29). Cette réaction est bien due à la diminution volumétrique du retour veineux, car elle peut être annulée par une perfusion sus strictionnelle. (DAVIS a obtenu des résultats différents (12), que BARTTER (5) attribue à une vitesse insuffisante de la perfusion). Ce phénomène peut être reproduit plusieurs fois chez le même chien et les vitesses des réactions (l'ordre de grandeur est d'une heure) sont compatibles avec un mécanisme hormonal.

La section bilatérale des vagues n'empêche pas la montée pendant la striction, mais prévient la chute consécutive au relâchement. PEARCE (42), en 1959, et d'autres auteurs ont confirmé ces résultats.

Il est à remarquer que la vagotomie seule ne provoque pas de changements significatifs de l'aldostérohémie.

C.- RÉCÉPTEURS DE LA JONCTION THYRO-CAROTIDIENNE

La compression bilatérale des carotides communes provoque, outre l'hypertension artérielle, (fait connu depuis longtemps) une augmentation de la secrétion de l'aldostérone.

La dénervation des carotides annule les deux réactions, mais il est possible de les dissocier, car :

- la dénervation des sinus carotidiens supprime l'effet hypertensif et laisse persister l'effet hyperaldostéronémique,
- alors que la dénervation des jonctions thyro-carotidiennes ne supprime que l'hyperaldostéronisme.

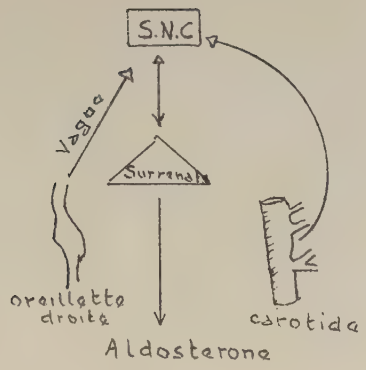
Cette technique a été utilisée pour l'étude du syndrome de la compression de la veine cave inférieure, qui, rappelons-le,

comprend une rétention hydrominérale (avec hyperaldostéronémie), une ascite et, dans le deuxième temps, des oedèmes. L'opération chez le chien porteur de la maladie expérimentale en pleine évolution a amené une décharge sodique, une diminution de l'ascite et une chute pondérale.

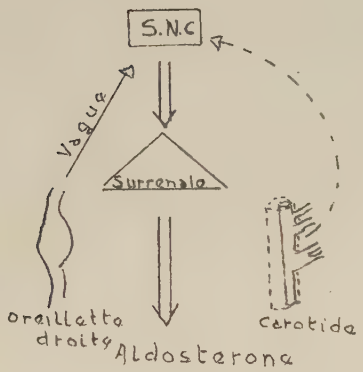
D'autres animaux furent soumis à un bilan sodique précis et il a été confirmé qu'après une dénervation thyro-carotidienne, leur capacité à fixer le sodium était très diminuée.

Les animaux porteurs d'une striction V.C.I. et soumis à un régime constant de 60 meq par jour présentent un bilan très largement positif. Or, après l'opération, ce dernier se négative et ceci, même si une paracentèse est pratiquée. (Remarquons avec BARTTER qu'un régime très hypersodé à 200 meq provoque une fixation sodique et une rechute clinique, mais par un mécanisme indépendant de l'aldostérone, puisqu'il subsiste après surrénalectomie bilatérale).

En étudiant, au cours des expériences citées, les pressions périphériques et intravasculaires (oreillette droite et carotide), BARTTER conclut que le système veineux est sensible à des augmentations volémiques et a surtout un rôle d'inhibition par opposition au système artériel (Il s'agit là surtout d'une hypothèse de travail) qui est sensible aux diminution volémiques tensionnelles et dont le rôle est d'augmenter la secrétion.



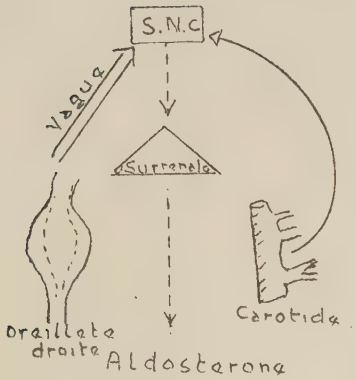
NORMAL



CONSTRICTION

DE LA VEINE CAVE

OU DE LA CAROTIDE



RELACHEMENT

(Schema emprunté à Bartter et Gann
(légèrement modifié)

Les résultats que nous venons d'évoquer ouvrent des perspectives extraordinaires en pathologie humaine. Nous ne citerons que les travaux de cardiologie commentée par BARTTER lui-même, EICHNA et collaborateurs qui, en 1953, décrivent, à l'appui de ces conceptions, que, chez les cardiaques décompensés à basse pression systolique, l'augmentation de celle-ci est le fait premier, cause à son tour de la perte sodique recherchée. L'étude de lésions cardiaques du béri-béri, faite par WEISS et VILKING, et reprise par BLACKETT, a montré que, même chez ces malades à haute pression systolique initiale, une augmentation de celle-ci précédait obligatoirement la fonte des oedèmes. (5, 8, 14, 58)

III.- ILLUSTRATION CLINIQUE

ALDOSTERONURIE SOUS-DIURETIQUES

A.- MÉTHODES

L'administration de diurétiques est, en clinique humaine, le moyen le plus simple de réaliser l'hypovolémie.

Nous avons utilisé :

- l'acétazolamide ..... 850 mg/jour
- l'hydrochlorothiazide ..... 50 à 150 mg/jour
- 1,1 dioxyde de la dichlorométhyl
- 1-6, chloro 7, sulfamyl 1,24 benzo-thiazidine ..... 10 mg/jour
- l'hydroflumethiazide ..... 100 à 200 mg/jour

Le petit nombre des cas nous a interdit une étude comparative de ces diurétiques; elle sera donnée dans un travail ultérieur.

La ration des sujets en sodium et potassium a été calculée approximativement (Table de constitution des aliments).

La ration hydrique était comprise entre 1.000 et 1.250 cc par jour pour les sujets sans oedèmes; entre 700 et 750 cc. pour les sujets oedémateux.

Le sodium et le potassium ont été dosés par photométrie de flamme.

Le chlore urinaire a été dosé par la méthode de O.SCHALES et S.S.SCHALES.

L'aldostérone urinaire a été dosée après hydrolyse des urines à pH 1,5 pendant 24 heures à la température ambiante; extraction par le chloroforme, chromatographie préparative sur colonne de florisil et double chromatographie sur papier (1) dans le système toluène/propylèneglycol et (2) dans le système NO 1 de M.M.PECHET (toluène/ éther de pétrole/ butanol/éthanol/eau); l'aldostérone a été évaluée, après élution par la réaction au bleu de tetrazolium alcalin (J.D.ROMANI, 42)

.- DIX SUJETS SANS OEDÈMES

Notre étude porte sur quatre sujets normaux (cas 2, 3, 9, 10) volontaires, cinq sujets obèses (cas 1, 5, 6, 7, 8) et un sujet hypertendu (cas (cas 4).

Les chiffres de base (Voir tableau 1) ont été normaux chez neuf sujets sur dix.

L'excrétion de l'aldostérone passe de 7 gamma de moyenne à 23 gamma 7 après un jour de diurétique, monte à 26 gamma 1 après deux jours et redescend lentement.

Ce phénomène est constant mais les variations individuelles sont très importantes (par exemple, le sujet 2 passe de 4,6 à 108,8 - ce qui d'ailleurs s'est accompagné d'un malaise très important - alors que d'autres sujets n'ont fait que doubler leur aldostéronurie)

La persistance de l'aldostéronurie a été, elle aussi, très variable. Dans quatre cas (sur les huit où ce fait a pu être étudié), l'hyperaldostéronurie a persisté pendant un temps plus ou moins long. Dans les cas 3 et 9, son taux a continué même à monter après l'arrêt du diurétique.

L'excrétion du sodium et surtout le taux $\frac{\text{sodium}}{\text{potassium}}$ ont évolué inversement à l'excrétion d'aldostérone,

(Voir tableau 2)

TABLEAU N°1 - Etude de l'excrétion urinaire de l'aldostérone sous l'action des diurétiques

DIURETIQUE

	Base	Jour 1	Jour 2	Arrêt
1 Obèse	9,7	19,7	.	20,6
2 Normal	4,6	108,8	.	4,1
3 Normal	8,7	7,5	9,2	19,0
4 H.T.A.	3,0	11,0	17,5	9,7
5 Obèse	3,5	5,5	.	9,0
6 Obèse	6,0	12,7	.	11,5
7 Obèse	10,5	21,5	51,5	16,0
8 Obèse	6,0	11,8	.	.
9 Normal	15,0	.	.	92,0
10 Normal	4,5	15,0	.	.
Moyennes :	7,1	23,7	26,1	22,7

Le diurétique a été administré soit un seul jour, soit deux jours consécutifs. Les dosages de l'aldostérone urinaire ont été réalisés dans les conditions basales la veille de l'administration de la drogue, sous l'influence de celle-ci et immédiatement après suspension de son action.

TABLEAU N° 2 - Corrélations entre le taux d'excrétion urinaire de l'aldostérone, l'excrétion du sodium et du potassium et le rapport sodium/potassium dans les urines, immédiatement après la suspension d'un diurétique administré pendant un ou deux jours.

URINES

Aldostérone mcg/24 h.	Sodium mEq/24 h.	Potassium mEq/24 h.	Na/K
20.6	46.0	78.0	0,58
4.1	77.0	48.0	1.60
19.0	42.0	48.0	0.87
9.7	19.4	36.5	0.55
9.0	34.4	53.0	0.64
11.5	35.0	27.0	1.30
16.0	3,4	51.0	<0.1
92.0	28.0	42.0	0.59

TABLEAU N° 3 Etude de la diurèse hydrique, sodique, potassique et de l'excrétion urinaire de l'aldostérone chez 15 sujets traités par des diurétiques sulfamidés dérivés de la chlorothiazide. 1.- Sujets normalement hydratés (Normaux, HTA, Obèses)

N°	TRAITEMENT	Aldostéronurie mcg/24 h.	Natrurie mEq/j.	Kaliurie mEq/j.	Diurèse l.
1.-	Base	9.7	80.0	56.0	0.750
	HCT 150 mg	19.7	272.0	104.0	1.800
	Arrêt	20.6	46.0	78.0	1.325
2.-	Base	4.6	128.0	28.0	0.870
	SU.7057 10	108.8	303.0	90.0	2.250
	Arrêt	4.1	77.1	48.0	1.500
3.-	Base	8.7	23.3	37.5	0.750
	HCT 100	7.5	225.0	34.0	2.250
	HCT 100	9.2	97.0	57.0	0.975
	Arrêt	19.0	42.0	48.0	0.850
4.-	Base	3.0	67.3	54.6	0.970
	HFT 100	11.0	283.5	75.6	2.700
	HFT 100	17.5	117.6	73.5	1.470
	Arrêt	9.7	19.4	36.5	0.590
5.-	Base	3.5	145.2	70.4	0.880
	HFT 200	5.5	240.0	84.0	2.000
	Arrêt	9.0	34.4	53.0	0.530
6.-	Base	6.0	176.0	47.0	0.750
	HCT 50	12.7	252.0	54.0	1.680
	Arrêt	11.5	35.0	27.0	0.410
7.-	Base	10.5	34.0	57.0	1.360
	CT 750	21.5	45.0	150.0	2.080
	CT + M°	51.5	146.0	126.0	2.250
	Arrêt	16.0	3.4	51.0	0.690
8.-	Base	6.0	99.7	11.3	0.710
	HCT 50	11.8	280.0	29.0	2.070
9.-	Base	15.0	126.0	37.0	1.550
	HCT 50	-	-	-	-
	Arrêt	92.0	25.0	42.0	1.400
10.-	Base	4.5	58.0	68.0	0.580
	HCT 50	15.0	311.0	50.0	1.830

Note Obs.7 - Le second jour, la chlorothiazide a été associée à 1 ampoule de Meralluride (Myo-Percapyl)

C.- CINQ SUJETS OÉDÉMATEUX

CAS 11

Malade de 54 ans, atteint d'insuffisance cardiaque largement décompensée. Gros oedèmes périphériques.

Sous l'effet du dihydrochlorothiazide, a eu lieu une fonte spectaculaire des oedèmes. Pas de réaction hyperaldostéronurique.

CAS 12

Malade de 60 ans. Coeur pulmonaire chronique avec dyspnée et oedèmes.

Il eut une forte augmentation de la diurèse, avec amélioration clinique des oedèmes, là encore concomitante à une aldostéronurie en plateau.

CAS 13

Malade de 55 ans, asystolique. Une montée hyperaldostéronurique très irrégulière, une natrurie la reflétant mal - une amélioration clinique médiocre.

CAS 14

Malade de 60 ans, atteint d'une cirrhose éthylique et d'une insuffisance cardiaque. L'aldostéronémie de base fut élevée, la diurèse basse. A signaler une aldostéronurie basse, le lendemain du seul jour où les diurèses aqueuse et sodique furent satisfaisantes.

CAS 15

Malade de 60 ans; cirrhose éthylique avec gros oedèmes. Une hyperaldostéronurie de base, maintenue sous diurétiques. Il est à signaler qu'après un plateau d'une semaine, adjonction d'une 17 spirolactone s'accompagna d'une natrurie massive.

TABLEAU N° 4 Etude de la diurèse hydrique, sodique, potassique et de l'excrétion urinaire de l'aldostérone chez 15 sujets traités par les diurétiques sulfamidés dérivés de la chlorothiamide. 2.- Sujets porteurs d'oedèmes (Insuffisance cardiaque et cirrhose)

N°	TRAITEMENT	Aldostéronurie mcg/24 h.	Natrurie mEq/j.	Kaliurie mEq/j	Diurèse l.
11.-	Base	21.0	14.0	37.5	1.520
	HCT 100	-	248.5	75.6	2.300
	HCT 100	-	306.0	60.0	3.000
	HCT 100	-	98.2	50.6	2.360
	HCT 100	-	197.5	55.0	2.500
	HCT 100	25.5	53.7	68.3	1.120
12.-	Base	8.5	17.0	17.5	0.345
	HCT 100	-	49.3	65.7	1.375
	HCT 100	10.5	51.7	38.0	0.925
13.-	Base	3.4	1.5	33.0	0.750
	HCT 100	6.8	31.5	45.0	0.900
	HCT 100	-	55.0	36.0	1.000
	HCT 100	17.5	90.0	38.0	1.000
	HCT 100	6.5	73.0	40.0	1.140
	Arrêt	3.3	54.0	41.0	0.900
14.-	Base	17.2	13.2	23.3	0.440
	SU 7057 10	-	65.0	45.5	1.315
	SU 7057 10	3.3	31.6	31.6	0.575
	SU 7057 10	-	11.4	45.6	0.570
	SU 7057 10 (7° jour)	9.4	8.2	32.1	0.410
	Arrêt	13.7	4.7	47.0	0.470
15.-	Base	23.5	7.5	30.6	0.420
	HCT 100	23.0	55.0	81.7	0.985
	HCT 100 + 600 SC.9420 (9° jour)	18.6	95.0	34.6	0.790

Note - Dans les tableaux 3 et 4 , les diurétiques sont désignés par les indicatifs suivants, suivis de la dose en milligrammes : CT = chlorothiazide; HCT = hydrochlorothiazide; HFT = hydrofluméthiazide; SU 7057 est un dérivé de la chlorothiazide (1.1. dioxyde de la dichloromethul 1-6, chloro è. sulfamyl - 1.2.4. benzothiazidine). Le SC.9420 est une stéroïde 17. spirolactone (aldactone).

D.- Discussion

Chez un sujet non oedemateux, qu'il s'agisse d'un volontaire bien portant, d'un obèse ou d'un hypertendu, l'action d'un diurétique est vivement stoppée par une adaptation de la secrétion d'aldostérone dès que s'ébauche une tendance à l'hypovolémie.

Par contre, chez un sujet porteur d'oedèmes, ces derniers forment un volant compensateur, pouvant alimenter la volémie, et autorisant par là même la diurèse sodique recherchée.

Lorsque, chez un oedemateux, il existe une résistance primaire aux diurétiques, elle est due, sous réserve du petit nombre de cas étudiés, à une hyperaldostéronémie basale ou réactionnelle.

Nous ne pouvons pas encore en expliquer le mécanisme, mais cette notion comporte, de toute façon, une sanction thérapeutique, à savoir l'usage des "antialdostérones".

R E S U M É

Entre l'aldostérone, l'hormone de la rétention sodique et le sel, ingéré ou circulant, l'eau intravasculaire constitue un chaînon obligatoire.

La natrémie n'a pas d'action régulatrice directe, mais son augmentation, par le jeu à la fois de l'appel d'eau extra-vasculaire, et la rétention d'eau due à l'hormone antidiurétique (activée par des osmorécepteurs) produit une augmentation de la volémie.

Celle-ci agit sur les volorécepteurs situés dans l'oreillette droite, qui transmettent l'information au moyen de nerfs pneumogastriques, suscitant une diminution de la secrétion de l'aldostérone.

L'hyponatrémie entraîne, par les mêmes mécanismes, une diminution de la volémie. Les récepteurs sensibles à cette dernière se trouvent à la jonction thyrocarotidienne, la transmission, là aussi, est nerveuse et il en résulte une augmentation de l'aldostérono-secrétion.

Par ailleurs, les perspectives étio-pathogéniques ainsi ouvertes méritent d'être étudiées au cours de toutes les rétentions sodiques, si nombreuses en clinique, en reprenant les rapports entre d'une part l'aldostérone; de l'autre, les pressions artérielles et veineuses, les pressions intra-cardiaques, la volémie.

L'aldostéronurie pendant l'hypovolémie induite par les diurétiques constitue la première étape de ce travail.

V.- B I B L I O G R A P H I E

1.- ANDERSON C.H., MAC CALLY M. et FARRELL G.L.

The effect of atrial strecht on aldesterone secretion

ENDOCRINOLOGY 64, 202 1959

2.- BARGER A.C., MULDOWNEY F.P. et LIEBOWITZ M.R.

Role of the kidney in pathogenesis of congestive heart failure

Circulation 20 : 273, 1959

3.- BARTTER F.C.

Role of aldosterone in regulation of body fluid volume and composition.

Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. 10 : Supp.31.50.1958

4.- BARTTER F.C., BIGLIERI E.G., PRONOVE P. et DELEA C.S.

Effects of changes in an intravascular volume on aldosterone secretion in man

Inter. symp. aldosterone . GENEVE, CHURCHILL Edit.1957

5.- BARTTER F.C. et GANN S.

On the hemodynamic regulation of the secretion of aldosterone

Circulation 21 : 1016, 1960.

6.- BARTTER F.C., LIDDLE G.W., DUNCAN LE BARBER J.K. & DELEA C.

The regulation of aldosterone secretion in man; the role of fluid volume

J. Clin. Invest. , 35 1306 1956

7.- BARTTER F.C., MILLS I.H. et GANN D.S.

Increase of aldosterone secretion by carotid artery constriction and its prevention by thypocarotid junction denervation.

J. Clin. Invest. 38 : 986, 1959.

8.- BLACKET R.B. OEdema in heart failure lesions from the beri beri heart

Australiasian Ann. Med. 4 : 261, 1955

9.- BROWN E., HOPPER H. WENNESLAND K

Blood volume and its regulation

Ann. Rev. Physiol. 19 231 1957

10.- BRUN C., KNUDSEN E.O. et RAASCHOU F.

The influence of the posture on the kidney function.

Acta Med. Scand. 315, 122, 1945

11.- CAMP J.L., TATE F. LEWRANCE P.B. et WOOD J.E.

Effect of posture on salt and water retention

J. Lab. Clin. Med. 52 193, 1958

12.- DAVIS J.O., KLIMAN B. , YANKOPOULOS N.A. and PETERSON R.E.

Incresed aldosterone secretion following acute constriction of the inferior vena cava

J. Clin. Invest. 37 : 1783, 1958.

13.- DRURY D.R., HENRY J.P. and GOODMAN

Effects of continuous pressure breathing on kidney function

J. Clin. Invest, 26 : 945, 1947

14.- EICHNA L.W., FARBER S.J., BERGER A.R., EARLE D.P., RADER B., PELLEGRINO E., ALBERT R.E., ALEXANDER J.D., TAUBE H. and Y YOUNGWIRTH S.

Cardiovascular dynamics, blood volumes, renal functions and electrolyte excretion in the same patients during congestive heart failure and after recovery of cardiac compensation.

Circulation 7 : 674, 1953

15.- FARRELL G.L., ROSNAGLE R.S. & RAUSCKOLB E.W.

Increased aldosterone secretion in reponse to blood lose
Circulation 4 606, 1956

16.- FITZHUGH F.W. mc WORTHER R.L., ESTES E.H., WARREN J.V. & MERRILL A.J.

The effect of application of tourniquets to the legs on cardiac output and renal function in normal human subjects

J. Clin. Invest. 32 1163

17.- FINE D. MEISELAS L.E. & AURERBACH T.

The effect of acute hypovolemia on the release of aldosterone and of the renal excretion of sodium

J. Clin. Invest. 37 232 1958

18.- FISHMAN R.A.

Failure of intracranial pressure volume change to influence renal function

J. Clin. Inves. 32 : 847 1953

19.- GANN D.S., MILLS I.H. and BARTTER F.C.

On the hemodynamic parameter mediating increase in aldosterone secretion

Fed. Proc. 19 - 122 - 1960

20.- GANN D.S., MILLS I.H., BARTTER F.C.

Buffer function of the nerved abiding at the thyrocarotid arterial junction in the dog

Am. J. Physiol. 197, 1229, 1955.

21.- GOMORI P. GLAZ E. SUHANESZKY A. et CASAPO G.

Aldosterone and hydrocortisone secretion in dehydratation

Lancet 30 259 1960.

22.- GOODYER A.V., PETERSON E.R. and RELMAN A.S.

Some effects of albumin infusions on renal function and electrolyte excretion in normal man.

J. Appl. Physiol. 1 : 671 1949

23.- GOODKIND M.J., BALL W.C. Jun. & DAVIS J.O.

Effect of chronic hemorrage on urinary aldosterone like activity and sodium and sodium excretion in dogs.
Amer.J. Physiol. 189 181 1957

24.- GOWENLOCK A.H., MILLS I.N. et THOMAS S.

Acute postural changes in aldosterone and electrolytes excretion in man.

J. Physiol. (LONDON) 146 133 1959

25.- GREEN J.H.

A new barorecepteur area in the cat

J. Physiol. 1953 122 70

26.- GROSSMAN J.

Volume factors in body fluid regulation

A.M.A. Arch. Inter. Med. 99 93 1957

27.- HENRY J.P., GAUER O.H. et REEVES J.L.

Evidence of the atrial location receptors influencing urine flow

Circulation Research 4 85 1956

28.- HENRY J.P., GAUER O.H., REEVES J.L. et PEARCE J.W.

Possible role of cardiac atrial stretch of receptors in induction of changes in urine flow

J. Physiol. 131 572 1956

29.- HUME D.M. et NELSON D.H.

Adrenal cortical in surgical shock

Surg. Forum 5 568 1955

30.- HOWELL D.S., DAVIS J.O. et LAQUEUR G.L.

Effect of hypophysectomy on electrolyte excretion in dogs with ascites produced by thoracic inferior vena cava constriction

Circulation Res. 3 264 1955

31.- JUDSON W.E., HATCHER J.D., HALPERIN M.H. et WILKINS R.W.

Further studies on the antiduiresis and decrease in sodium excretion during venous congestion of the limbs : Its prevention in normal subjects by a large transfusion : its absence or presence in cardiac patients with or without congestive failure.
J. Clin. Invest. 31/6, 642 1952

32.- JUDSON W.E., HOLLANDER W., HATCHER R.D., HALPERIN M.H. et FRIEDMAN I.H.

The cardiohemodynamic effects of venous congestion of the legs or of phlebotomy without congestive heart failure
J. Clin. Invest. 34/4 614-621 1955

33.- LEAF A. et MONBY A.R.

An antiduiretic mechanism not regulated by extra cellular fluid tenicity

J. Clin. Invest. 31 60-71 1952

34.- LEAF A., BARTTER F.C., SANTOS R.F. et WRONG O.

Evidence, in man, that urinary electrolytes loss induced by pitressin is a function of water retention

J. Clin. Invest. 32/9, 868 1953

35.- LEWIS J.M., BRUIE R.M., SEVIER S.M. et HARRISON T.R.

The effect of posture and of congestion on the head on sodium excretion in normal subjects

Circulation 2.822 1950

36.- LOVE A.H., RODDIE R.A., ROSENSWEIG J. et SHANKS R.G.

Effect of pressure changes in respired air on renal excretion of water and electrolytes

Clin. Sc. 16 281 1957

37.- Mac KEE F.W., SCHLOERB P.R., SCHILLING J.A., TISHKOFF G.H. et WHIPPLE G.H.

Protein metabolism and exchange as influenced by constriction of the vena cava

J. Exper. Med. 87 457 1948

38.- MILLS I.H., CASPER A.G.T. et BARTTER F.C.

On the role of the vagus in control of aldosterone secretion

Science 128 1140 1958

39.- MULLER A.F., MANNING E.L. et RIONDEL A.M.

Influence of position and activity on the secretion of aldosterone

Lancet I 711 1958

40.- NETRAVISESH V.

Effects of posture and of neck compression on outputs of water, sodium and creatinine.

J. Appl. Physiol. 5 544 1953

41.- PEARCE M.L. et NEWMAN E.V.

Some postural adjustment of salt and water

J.Clin. Invest 33 1089 1954

42.- PEARCE M.L.

Effects of vagotomy and denervation of the carotid sinus on diuresis following plasma volume expansion

Canada. J. Bioch. & Physiol. 37 81 1959

43.- PETERSDORF R.G. et WELT

Effect of an infusion of hyperoncotic albumin on secretion of water and solutes

44.- ROMANI J.D.

L'hyperaldosteronisme secondaire de l'insuffisance cardiaque - Etude pathogénique et implications physio-pathologiques
Presse Médicale 68 441 1960

45.- ROMANI J.D.

Le dosage de l'aldostérone urinaire - Technique - Résultats

Presse Médicale 66 837 1958

46.- ROMANI J.D.

L'influence des substances diurétiques sur la secrétion de l'aldostérone (à paraître)

47.- ROSENFELD G., ROSENBERG E., UNGAR F. et DORFMAN R.I.

Regulation of aldosterone like material

Endocrinology 58 255 1956

48.- SIEKER H.O., GAUER O.H. et HENRY J.P.

Effect of continous pressure breathing on water and electrolytes excretion by the human kidney

J. Clin. Invest. 33 572 1954

49.- SMITH H.W.

Salt and water volume receptors

Am. J. Méd. 23 623 1957

50.- STRAUSS M.B., DAVIS R.R., RASENBAUM J.D. et ROSSMEISL E.C.

Production of increased sodium excretion by the hypotonic expansion of extracellular fluid

J. Clin. Invest. 80 31 1952

51.- THOMPSON D.D. et PITTS R.F.

Effect of alterations of renal arterial pressure on sodium and water excretion

Am.J. Physiol. 490 169 1952

52.-VEYRAT R. ENGEL E. DEMANET J.C. et MACH R.S.

Influence de saignées et de diurétiques sur l'exorétion urinaire de l'aldostérone chez les cardiaques

Path. & Biol. 7 427 1959

53.- VIAR W.N., OLIVER B.B., EISENBERG S., LOMBARDO T.A., WILLIS F. et HARRISON T.R.

Effect of posture and of compression of the neck on excretion of electrolytes and glomerular filtration : Further studies

Circulation 3 : 105 1951

54.- WESTON R.E., HANENSON B.I., GROSSMAN J., BERDASCO G.A., WOLFMAN et LEITER L.

Evidence for a homeostatic mechanism regulating body fluid volume in non oedematous human subjects

Fed. Proc. 13, 163 1954

55.- WESTON R.E., HANENSON I.B., GROSSMAN J., BERDASCO G.A. et WOLFMAN M.

Natriuresis and chloruresis following pitressin induced water retention in non edematous patients : evidence of a homeostatic mechanism regulation body fluid volume

J. Clin. Invest. 32/6 611 1953

56.- WESTON R.E., HANENSON I.B., GROSSMAN J., HOROWITZ H.B. et LEITER L.

Evidence for a homeostatic mechanism regulating body fluid volume in non edematous human subjects
Fed. Proc. 13 163 1954

57.- WELT L.G. et ORLOFF J.

Effects of an increase inpplasma volume on metabolism and excretion of water and electrolytes by normal subjects

J. Clin. Invest. 30 751 1951

58.- WEISS et WILKINS R.W.

Nature of cardiovascular disturbances in nutritional deficiency states (Béri-Béri)

Ann. Int. Med. 11 104 1937

DEUXIEME PARTIE

I.- HYPOPHYSE

a.- Hypophysectomie

b.- Action de l'A.C.T.H. in vivo
in vitro

II.- CENTRES DIENCEPHALO-MESENCEPHALIQUES

a.- Leur mise en évidence

b.- Historique du (pathologie traumatique et
(neuro-chirurgicale
(pathologie médicale

c.- Observations cliniques

d.- Calcul statistique et Discussion

III.- RESUME

IV.- BIBLIOGRAPHIE

I.- RÔLE DE L'HYPOPHYSE

A.- HYPOPHYSECTOMIE

Depuis la mise au point de l'hypophysectomie par P. SMITH, en 1929, les physiologistes endocrinologues remarquèrent que les animaux opérés ne présentaient qu'un déficit modéré de la fonction minéralocorticoïde.

Complications dues au déficit des autres glandes endocrines mises à part, ils survivaient bien en régime normosodique, alors que les animaux surrénalectomisés nécessitent un régime très riche en sel.

GREEP et DEANE, (65-77) au cours de leurs travaux sur la cytochimie des corticosurrénales, ont mis en évidence la modicité des changements que provoque l'hypophysectomie au niveau de la couche glomérulée, comparativement à l'importante atrophie des couches réticulée et fasciculée. Ce fait constitue un des arguments (l'autre étant les changments cytochimiques qu'on obtient en faisant varier le régime) qui les a amenés à localiser, dans cette couche, la fonction minéralocorticoïde.

Ces résultats ont été très controversés en leur temps, puis pleinement confirmés. En particulier, ROMANI, (94) a démontré en 1952 que l'atrophie surrénalienne provoquée par la cortisone épargne la glomérulée.

Le dosage de l'aldosteronurie, puis de l'aldostéronémie a permis de chiffrer cette indépendance. SINGER et STACK-DUNNE, (97), ont trouvé, chez le rat hypophysectomisé, une secrétion importante . RAUSCHKOLB, FARRELL et KOLETSKY, (91) , donnent, chez le chien , une aldostérone égale à la moitié de la normale et, dans une autre série expérimentale (92) , un taux s'approchant de deux tiers. Le même phénomène se retrouve en clinique humaine au cours de panhypopituitarisme et de l'hypophysectomie thérapeutique.

LUETCHER et AXERALD, (87) , HERNANDO et collaborateurs, (78) , ont rapporté des taux d'excrétion d'aldostérone normaux chez des patients panhypopituitaires ou hypophysectomisés ; LIDDLE, DUNCAN et BARRTTER, (85) , trouvent, chez un malade semblable, une réponse hyperaldostéronurique normale au cours d'un régime désodé. SHEENAN et ALBEAUX FERNET, .(1) concluent l'étude de la maladie de Sheenan en disant que le métabolisme des électrolytes n'est pas très altéré et que ce fait est dû à la persistance de la production d'aldostérone, qui contraste avec l'écroulement des autres corticoïdes surrénaliens.

Nous donnons, à titre d'illustration, un exemple clinique de chacun de ces syndromes.

OBSERVATION CLINIQUE

Hypophysectomie pour Exophtalmie Maligne

Notre malade, âgée de 62 ans, a présenté, quelques années après une ménopause tardive et sans histoire, une maladie de Basedow, singulière par l'absence du goître et l'importance des signes oculaires. Le traitement par les anti-thyroïdiens, le repos et les sédatifs, a amélioré le métabolisme de base (de + 130 % à + 60 %), la tachycardie, l'amaigrissement, mais semble avoir accéléré l'évolution d'une véritable exophtalmie maligne. En quelques mois, l'état oculaire est devenu catastrophique :

- exophtalmie 24 OD, 23 OG,
- cécité OD, un vingtième OG,
- enfin, un début d'atrophie papillaire.

Il fut alors effectué une hypophysectomie par voie haute. Les suites en furent bonnes :

- retour à la vision (sept dixièmes OD, quatre dixièmes OG),
- diminution de l'exophtalmie (17 OD, et OG).

Cliniquement, un diabète insipide (qui s'est amélioré progressivement), des incidents hypoglycémiques, la disparition des signes de la série basedowienne, ainsi que la nécessité d'une thérapeutique corticosurrénalienne substitutive ont donné l'impression d'une hypophysectomie efficace. Seul un signe discordant, la FSH urinaire, est resté élevé, à 48 U souris.

Voilà les résultats d'une épreuve d'hyperaldostéronurie par désodation, et de freination par régime hy persodé :

ALDOSTERONE	SODIUM			POTASSIUM		
	apport	urine	plasma	apport	urine	plasma
4	1 g.5	1g.95	137M Eq	2 g.	1 g.6	4 M Eq
21	-200mg	1g4	139 M Eq	2 g.4	2 g.1	4 M Eq 2
32	-200mg	0g.43	139 M Eq	2 g.2	1 g.7	4 M Eq 2
20	-200mg	0g.58	139 M Eq	2 g.1	1 g.5	4 M Eq 4
7	8 g.	4 g.	141 M Eq	1 g.8	2 g.4	4 M Eq 4

EN CONCLUSION :

L'hyperaldostéronurie, sous l'effet de la déprivation sodique, a été tout à fait normale. (L'explication que nécessite le taux relativement élevé sous l'effet de la surcharge sodique, peut être fournie par l'important déficit entraîné par l'épreuve précédente.)

OBSERVATION CLINIQUE

Panhypopituitarisme

Il s'agit d'un tableau absolument typique de la maladie de Sheehan.

Après une puberté normale à 13 ans, la patiente a joui d'une bonne santé parfaite jusqu'à l'âge de 20 ans. Elle eut alors une grossesse assez pénible et suivie d'un accouchement par le siège, très long, avec des lésions importantes et une hémorragie de la délivrance (qui a provoqué une perte de connaissance et nécessité des transfusions sanguines). Après l'accouchement, l'asthénie de la malade prolongea l'hospitalisation de plus d'un mois. Il n'y eut pas de montée laiteuse. L'aménorrhée s'installa d'emblée et dura pendant 20 ans. Elle s'accompagna d'asthénie psychique (malade apathique, découragée), physique (impossibilité de tout travail important, en particulier debout), génital (frigidité, puis refus de rapports). Elle devint frileuse, pâle, et cessa de brunir au soleil.

L'examen clinique évoquait un déficit endocrinien pluriglanduleire.

La peau était sèche et pâle. Les aréoles mammelonnaires et la région génitale étaient dépigmentées. La pilosité axillaire et génitale a disparu, ainsi que la partie externe des sourcils. L'atrophie génitale touchait les grandes et les petites lèvres, la muqueuse vaginale (aucun signe d'imprégnation hormonale), l'utérus, de très petit volume.

Les examens de laboratoire ont confirmé l'origine hypophysaire de la maladie.

FIXATION DE L'IODE RADIOACTIF

	Six heures	Vingt-quatre heures
Base	15 %	34 %
après T S H	49 %	59 %

EPREUVES A L'A C T H

	Eosino	17 Céto	17 Hydroxy	C R T
Base	144	2 mg.3	0 mg. 8	1 mg. 2
après ACTH :				
1er jour	58 %	3 mg.8	3 mg. 8	4 mg. 7
2° "	80 %	7 mg.2	6 mg. 8	7 mg. 2
3° "	71 %	7 mg.5	5 mg. 2	5 mg. 2
4° "	42 %	8 mg.7	5 mg. 3	5 mg. 3

L'épreuve de stimulation par les gonadotrophines n'a pas été faite.

A cette malade, qui présentait donc un tableau complet de panhypopituitarisme, a été faite une :

EPREUVE DE RESTRICTIONS SODIQUES

	Aldostérone	Na urinaire	K urinaire
Base	1 γ 2	1,g72	1,g88
régime désodé (moins de 200 M Eq de Na)			
1er jour	.6 γ 8	2,g1 (?)	2,g78
2° "	10 γ 8	0,g86	2,g73

EN CONCLUSION :

L'augmentation de l'aldostéronurie a été entièrement normale.

(Signalons qu'une thérapeutique substitutive thyroïdienne, corticosurrénale et oestrogénique a transformé la patiente).

B.- ACTION DE L'A.C.T.H.

Les injections d'A C T H provoquent une augmentation constante, mais faible, de la secrétion d'aldostérone; augmentation beaucoup moins forte que la montée correspondante du cortisol, ou l'hyperaldostéronurie induite, soit par l'activité, soit par le régime désodé. Nous en donnons un exemple chez un sujet-témoin en bonne santé.

OBSERVATION

Femme en bonne santé.

REGIME	TRAITEMENT	ALDOSTERONE	17 HYDROXY. Méthode REDDY
standard libre	sans	3 γ 2	7 mg. 5
" "	"	2 γ 8	non fait
" "	ACTH (2e jour)	6 γ 4	46 mg.
" "	ACTH (3° jour)	6 γ 8	53 mg.
" "	sans (3 j. après ACTH)	4 γ 2	3 mg. 3
- 200 mg. Na	sans	15 γ 6	non fait
- 200 mg. Na	sans	18 γ 6	9 mg. 3
- 200 mg. Na	ACTH (2° jour)	16 γ 2	46 mg. 4

REMARQUES :

Le dosage des 17 hydroxy nous montre des chiffres de base normaux et une réponse à l'ACTH de 500 % à 1.000 %.

Sous l'effet de l'ACTH en régime normal, l'aldostérone ne fait que doubler.

Par contre, sous le régime désodé strict, elle augmente de 500 % et alors n'est plus influencée par l'ACTH.

ELLIOT et Collaborateurs, (67), MULROW, GANOND et Collaborateurs, n°10, ont étudié l'action de l'A.C.T.H. sur des surrénales en survie in vitro. Non seulement, les A.C.T.H. commerciales, mais aussi des produits hautement purifiés, ont une action faible mais constante sur l'excrétion de l'aldostérone.

DAVIS et Collaborateurs, (64), en poursuivant l'étude de l'hyperaldostéronisme induit par la constriction chronique de la veine cave inférieure (que nous avons déjà vu) signalent une chute de 76 à 97 %, après hypophysectomie, chute qu'on peut annuler de nouveau par l'A.C.T.H.

EN RESUME :

L'hypophyse joue, dans les régulations de l'excrétion de l'aldostérone, un rôle certain, mais non primordial. Les effets de son ablation sont masqués par d'autres mécanismes régulateurs dans des conditions habituelles, mais ils émergent lorsque les circonstances imposent une résection adaptative importante (u'elle soit, d'ailleurs, nocive ou bénéfique).

II.- CENTRES DIENCEPHALO-MESENCEPHALIQUES

A.- LEUR MISE EN ÉVIDENCE

Lorsqu'on fournit à un animal une respiration assistée, une régulation thermique, une pression artérielle dirigées pharmacologiquement, il est possible de le priver de l'ensemble de son encéphale ou des parties de celui-ci.

FARRELL et Collaborateurs, (69), en se servant de cette technique classique en physiologie générale, ont rapporté l'existence de deux centres diencéphaliques, dont la lésion ou l'ablation entraîne une augmentation pour l'un, une diminution pour l'autre, de l'aldostéronémie. Les mêmes auteurs purent provoquer des microlésions par des techniques stéréotaxiques, et confirmèrent ces résultats.

Remarquons, néanmoins, que l'importance des dégâts éloignent des conditions physiologiques et risquent de faire interférer des effets primaires et secondaires. En particulier, GANOND et Collaborateurs, (71) , critiquèrent sévèrement la technique en mettant en évidence une hyperaldostéronémie non spécifique et consécutive au "stressor" que constitue la canulation de la veine surrénalienne - réaction qui n'a pas lieu après lésion des centres sécréteurs d'ACTH - qu'on peut rétablir par une injection d'ACTH, et qui n'est donc pas une preuve de la spécificité des centres lésés. Nous reviendrons sur le problème des localisations, en traitant les hormones adrénoglomérulotrophiques.

B.- HISTORIQUE

PATHOLOGIE TRAUMATIQUE et NEUROCHIRURGIE :

En 1963, deux neurochirurgiens, COOPER et CREVIER, (63), ont décrit un syndrome isolé de fuite sodique à la suite des interventions pour anévrysme de la base ou tumeurs.

En 1954, MOORE rapporte, passant en revue "les syndromes à sodium bas en chirurgie" qu'il existe un syndrome post-traumatique associant une natrurie massive et une hypontrémie et qu'il le traite, sur des données empiriques, par des quantités importantes de sérum isotonique, plutôt que par du sérum hypertonique. (88)

A la même époque, CORT signale un autre cas de fuite sodique, provoqué par une tumeur thalamique très postérieure. Il nous semble qu'il soit possible de rattacher ces cas et d'autres cités plus récemment (PETIT DUTAILLIS et Bernard WEILL, n° 90) à une sidération de la secrétion de l'aldostérone. (CORT,61)

Le cas inverse, à savoir un hyperaldostéronisme aigu, à la suite d'un traumatisme crânien ou d'une intervention de neurochirurgie, n'a pas été isolé, à notre connaissance. (Peut être à cause du fait qu'une rétention sodique est masquée, dans le cas de l'intégrité du système anti-diurétique, par une rétention aqueuse).

Quant à la rétention sodique contemporaine d'un envahissement de l'espace cellulaire par le sodium, souvent décrite, nous ne pouvons la rattacher à l'hyperaldostéronisme, fait d'arguments directs.

PATHOLOGIE MEDICALE :

Les deux premiers cas de dysfonctionnement non traumatiques ont été analysés par KLOTZ et Collaborateurs, (79 - 80 - 81 -82) En poursuivant leurs travaux sur des troubles du métabolisme de

l'eau dans certaines obésités où il existait une mauvaise inhibition du système antidiurétique, en réponse à la surcharge aqueuse, ces auteurs ont pu, dans les deux cas suivants, impliquer un hyperaldostéronisme :

- Une malade de 33 ans présentait des variations pondérales très rapides, des troubles de glucorégulation, une courbe thermique désordonnée, une hypokaliémie. Un dosage de l'aldostéronurie (fait par MACH) donnait des chiffres entre 34 et 40 γ par jour. Au cours de l'évolution, il apparut des amyotrophies type Steinert.

- Une autre malade associait, dans les suites d'une castration, un hyperaldostéronisme , des grandes variations pondérales, une fièvre désarticulée, une insomnie, tous troubles guéris par une opothérapie oestrogéno-androgénique.

A la suite de ces travaux, nous avons été amené à effectuer un certain nombre de dosages de l'aldostéronurie chez des obèses de même type clinique, qui se sont avérés normaux.

Par contre, le dosage de l'aldostéronurie, après l'épreuve orthostatique, a donné des résultats intéressants.

Rappelons d'abord les chiffres que l'on obtient avec les sujets-témoins (technique décrite page 11).

- chez les sujets normaux, au repos, les chiffres s'échelonnent entre 2 γ 8 et 7 γ 9, avec une moyenne de 4 γ 6 ;

- chez les sujets normaux ambulatoires, menant une vie active normale, les chiffres s'échelonnent de 4 γ 8 à 12 γ 6, avec une moyenne de 8 γ 5 (96)

Le rapport $\frac{\text{activité-repos}}{\text{repos}}$ x 100 est donc inférieur à 100 % (86 %).

C.- OBSERVATIONS CLINIQUES

Voici le résumé de ces 6 observations :

OBSERVATION 1 :

Une obésité de 30 %, avec un important élément de rétention hydrique, Prise de poids amorcée à la suite de conflits familiaux. L'activité professionnelle exige l'orthostatisme 10 heures par jour.

Au repos 8 γ 5, orthostatisme 58 γ $\frac{\text{orth-repos}}{\text{repos}}$ x 100 = 585 %

OBSERVATION 2 :

Obésité de 180 %. Obésité qui a débuté à 18 ans, à la suite d'une grossesse. Subit, à 27 ans, une hystérectomie avec castration, suivie d'une deuxième poussée pondérale. Enfin, un traitement cortisonique prolongé (pour une dyspnée asthmatiforme) a fait prendre 40 kg. en 6 mois.

A l'examen, le malade présentait :

- un faciès acromégaloïde, une saillie des arcades orbitaires, un élargissement des extrémités, un oedème palpébral, une protrusion discrète des globes oculaires et une hyperostose interne débutante.

Par ailleurs, des bouffées de chaleur, une fièvre désarticulée, une polydypsie. Enfin, une hyperglycémie provoquée du type paradiabétique, une forte stéroïdurie après ACTH :

. 17 cétostéroïdes : 9 mg.6 à 24 mg.
. 17 hydroxystéroïdes : de 4 mg. à 25 mg.

L'aldostéronurie passe de 5 γ 6 à 22 γ 9, donc une augmentation de 309 %.

OBSERVATION 3 :

Une obésité de 100 %. La première poussée a été consécutive à un stressor particulièrement violent et contemporaine d'une aménorrhée. Après la guérison de celle-ci, et une grossesse, un plateau et une nouvelle ascension pondérale au cours d'un syndrome dépressif causé par des ennuis familiaux graves.

L'aldostéronurie, de 9 γ 4, passe à 20 γ 4, donc une augmentation de 116% .

OBSERVATION 4 :

A la suite d'un traumatisme crânien, le malade a présenté un coma de 9 heures, une polydypsie de 5 à 6 litres, montant à 20 litres au cours de deux grossesses et rythmant des prises de poids. S'y ajoute, au cours de l'évolution, une polyphagie alternant avec des accès anorexiques, une fièvre irrégulière, des troubles du type maniaco-dépressif et des absences.

L'épreuve d'orthostatisme fait passer l'aldostéronurie de 5 γ à 15 γ, donc une augmentation de 180 %.

Il est à remarquer qu'une épreuve de restriction sodique a été parfaitement bien supportée par le malade qui n'a uriné que 250 cc. en 8 heures.

OBSERVATION 5 :

Malade âgée de 48 ans, obésité de plus de 40 %. Dysménorrhée très irrégulière avec périodes d'aménorrhée et poussées pondérales. Anxiété permanente.

Au repos : 5 γ

Après l'épreuve : 13 γ 5 ; augmentation de 170 %.

OBSERVATION 6 :

Il ne s'agit pas d'une obésité (66 kg. pour 1, 63 m.), mais des poussées oédémateuses, allant jusqu'à 15 kg. avec soif et oligurie orthostatiques, tous troubles guéris par le repos au lit. Par ailleurs, une hypothermie avec poussées à 39-40°, sans étiologie évidente ; enfin, troubles du sommeil.

Le malade a subi une castration et a été accablée par des difficultés familiales et sociales particulièrement graves.

L'aldostéronurie a été, au repos, à 13 γ 5 (chiffre un peu fort) et pendant l'orthostatisme de 25 γ .

TABLEAU RECAPITULATIF

	Aldostéronurie au repos	Aldostéronurie orthostatique	orthost-repos / repos x 100
Témoins (moyenne)	4 γ 6	7 γ 9	86 %
Observ. 1	8 γ 5	58 γ	585 %
Observ . 2	5 γ 6	22 γ 9	309 %
Observ. 3	9 γ 4	20 γ 4	116 %
Observ. 4	5 γ	14 γ	180 %
Observ. 5	5 γ	13 γ 5	170 %
Observ. 6	13 γ 5	25 γ	85 %

D.- CALCUL STATISTIQUE ET DISCUSSION

Avant de présenter la discussion statistique de ces résultats, signalons qu'une erreur systématique a pu être introduite de plusieurs façons ; par exemple, du fait que nos sujets, soumis au régime alimentaire libre normosodique, n'étaient pas dans des conditions matérielles identiques (les témoins à l'hôpital Laënnec, les obèses à Bichat) et qu'un facteur psychologique (désir de maigrir) a pu influer aussi sur leur alimentation. Enfin, les témoins étaient ambulatoires libres, alors que les obèses subissaient un orthostatisme obligatoire de 10 heures.

$$T = \frac{MT \text{ sujets obèses } (o) - MT \text{ sujets normaux } (n)}{\sqrt{\frac{s\,(\Delta o)^2 + s\,(\Delta n)^2}{N o + N n - 2} \times \frac{N o + N n}{N o \times N n}}}$$

o u MT présente le moyen terme arithmétique

s la somme

o la différence dans la série entre une mesure individuelle et le MT chez les obèses ;

n la différence dans la série entre une mesure individuelle et le MT des sujets normaux ;

No le nombre d'obèses

et Nn le nombre de sujets normaux ;

ce qui donne(les chiffres de témoins étant au repos, en γ/24 h. :

4, 4, 7, 5, 4, 5, 5, 8, 3, 0, 6, 0, 3, 8, 3, 0, 4, 3, 3, 2, 2, 8, 4, 2, 3, 5, 4, 5, 5, 9, 7, 0)

$$T = \frac{6{,}7 - 4{,}6}{\sqrt{\frac{15{,}52 + 34{,}93}{16 + 5 - 2} \times \frac{16 + 5}{16 \times 5}}} =$$

$$\frac{2{,}1}{\sqrt{2{,}7 \times 0{,}2625}} = \frac{2{,}1}{0{,}835} \quad \text{donc } T = 2{,}515$$

Pour un degré de liberté de 19 (16 + 5 - 2), les tables donnent : . 2,093 pour une probabilité de 5 %
et . 2,861 pour une probabilité de 1 %.

Nous pouvons donc conclure que, en excluant le cas 6, il n'existe entre l'aldostéronurie de repos de nos malades et l'orthostatisme de repos de témoins qu'une différence "probablement significative". En incluant le cas 6 (qu'en fait nous n'avons pas le droit d'exclure), la même formule nous montre que la différence n'est vraisemblablement due qu'au hasard.

Pour éviter de nous répéter, nous ne donnerons pas le détail du calcul concernant l'aldostéronurie après l'orthostatisme. Il donne, pour un degré de liberté de 16 (12 + 6-2) un T supérieur à 3, donc "statistiquement significatif" (c'est-à-dire avec une probabilité que la différence soit due au hasard inférieure à 1 %).

R E S U M É

Au cours de certains états post-traumatiques ou neuro-chirurgicaux, il a été décrit des troubles du métabolisme sodique.

Nous avons mis en évidence, dans 6 cas d'obésité consécutifs à des stressors psychiques graves ou à un déficit endocrinien périphérique (castration) et présentant un tableau de dérèglement diencéphalohypophysaire, une excrétion d'aldostérone normale ou un peu élevée au repos, mais franchement pathologique après une épreuve d'orthostatisme.

Ce fait, s'il était confirmé (d'autres malades sont en cours d'études) apporterait des notions intéressantes sur un chaînon étio-pathogénique d'un type d'obésité particulier, mais qui nous semble non rare. Il aurait évidemment des implications thérapeutiques qui sont en cours de vérification.

B I B L I O G R A P H I E

59.- ALBEAUX-FERNET (M.) et SHEEHAN

Glandes endocrines - Maladie de SHEEHAN
Encyclop. Méd. Chirurg.

60.- ALBEAUX-FERNET (M.), BUGAR (P.) et ROMANI (J.D.)

Les variations des stéroïdes urinaires au cours de la sénescence : 17 céto stéroïdes neutres corticoïdes et aldostérone

Presse Médicale 66 869 1958

61.- CORT J.H. Cerebral salt wasting

Lancet 266 752 1954

62.- COOPER I.S. Disorders of electrolytes and water metabolism following brain surgery

Journal of Neurosurgery 10 389 1953

63.- COOPER I.S. et CREVIER P.H.

Neurogenis hypernatremia and hyperchloremie
J. Clin. Endoc. Metab. 12 821 1952

64.- DAVIS J.O., YANKOPOULOS N.A., LIEBERMAN F., HOLMAL J., BAHN R.C.

The role of the anterior pituitary in the central of aldosterone secretion in experimental secondary hyperaldosteronism
J. Clin. Investigation 39 1960

65.- DEANE H.W. et GREEP R.O.

Morphological and histiochimical study of the rat's adrenal cortex after hypophysectomy

Am. Ass. 79 117 1946

66.- DEANE H.W.

Pituitary adrenal function

Am. Ass. for the advancement of science 31 1951

67.- ELLIOT F.H. et SCHALLY A.V.

Canad. J. Biochem. and Physiol. 33 174 1955

68.- FARRELL G.

Physiological factors with influence secretion of aldosterone.

Rec. Progress. Hormone Resach. 15 275 1959

69.- FARRELL G. L. FLEMING R.B., RAUOSCHKOLB E.W., Mac CALLY M et ANDERSON C.H.

Stereogenic properties of purified corticotropins endocrinology 62 506 1958

70.- FARRELL G.L., RAUOSCHKOLB E.W. et ROYCE P.C.

Secretion of aldosterone by the adrenal of the dogs
Effects of hypophysectomy and A.C.T.H.
Amer. J. of Physiol. 182 269 1955

71.- CANONG W.F., LIEBERMAN A.H., DALLY W.J.R., YUEN V.S., MULROW P.J. LUETCHER J.A. Jr, BAILEY R.E.

Aldosterone secretion in dogs with hypothalamic lesion

Endocrinology 65 18 1959

72.- CANONG, W.F., MULROW P.

Amer. J. of Physiol. 195 337 1958

73.- GIROUD C.J.P., SAFFRAN M., SCHALLY A.V., STACHENKO J. et VENNING E.H.

Production of aldesterone rat's adrenal glands in vitro

Proc. Soc. Exp. Biol and Med. 92 855 1956

74.- GIROUD C.J.P., STACHENKO J. et PILETTA P.

In vitro studies of the functionnal sonation of the adrenal cortex and of the production of aldesterone

Int. Symp. Aldosterone J. & A. CHURCHILL, Edit.(LONDON)
56 1958

75.- GIROUD C.J.P., STACHENKO J., VENNING E.H.

Secretion of aldosterone by the zone glomerulous of rat adrenal glands, incubated in vitro

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92 154 1956

76.- GREEP R.O.

Preliminary observation on the regulation of the adrenal cortex to electrolyte metabolism in the rat. Pituitary adrenal function

Amer. Ass. Scienc. 1950

77.- GREEP R.O. et DEANE H.W.

Annals of NEY YORK Acad. Sciences 50 596 1949

78.- HERNANDO L., CRABBE J., ROSS E.J., REDDY W.J., RENOLD A.E. NELSON D.H., THORN G.W.

Clinical experience with a physico chemical method for estimation of aldosterone in urine metabolism

6 518 1957

79.- KLOTZ H.P. et KAHN F.

Le contrôle central de la secrétion d'aldosterone

Sem. Hôp. PARIS [illegible] 33 3763 1957

80.- KLOTZ H.P., FOURNIER, SAINT SAENS, BONNEFOY, ELMALEH

Sem. Hôp; PARIS 65 3362 1956

81.- KLOTZ H.P., ROMANI J.D., ELMALEH

Mouvements de l'eau dans les obésités, importance des facteurs centraux dans leur déterminisme

Bull. et Mem. Soc. Med PARIS: séance du 18-11-60 (à paraître)

82.- KLOTZ [illegible].P., SAINT SAENS, BONNEFOY

Annales d'Endocrin. 18 61 1957

83.- LANE N. et BODO R.C.

Generalized adrenocortical atrophy in hypophysectomy dogs and correlated functional studies

Am.J. Physiol. 168 1 1952

84.- LEWY C.H. et CASSMAN F.K.

Am. J. of Physiol. 112 504 1935

85.- LIDOLE C.W., DUNCAN J.A. et BARTTER F.C.

Duel mecanism regulating endponcortical function in men

Amer. J. Med. 21 380 1956

86.- LLAURADO J.C.

Aldosterone excretion following hypophysectomy in man; relation to urinary na/K ration metabolism

6 5556 1957

87.- LUETZCHER J.A. Jr, AXELRA B.J.

Sodium retaing corticoïde in the urine of normal children and adults and of the patients with hypoadrenalism on hypopituitarism

J. Clin. Endocrinal and Metab. 14 1086 1954

88.- MOORE F.D. - The low sodium syndroms of surgery

J.A.M.A. 154 379 1954

89.- MULLER A.F., RIONDEL A.M. et MANNING E.L.

Effects of corticotropin on secretion of aldosterone

Lancet 271 1021 1956

90.- PETIT-DUTAILLIS (D.) et BERNARD WEIL (E.)

Métabolisme de l'eau dans les traumatismes du crâne Aspects neuro-endocriniens et base du traitement hormonal
MASSON & Cie Edit. PARIS, 1958

91.- RAUOSCHKOLB E.W. et FARRELL J.L.

Evidence of the diencephalic regulation of aldosterone secretion

Endocr. 59 526 1956

— TROISIEME PARTIE —

P L A N

1.- HISTORIQUE

a.- Mise en évidence dans l'urine et dans le plasma
b.- Extraits du mésencéphale et de l'épiphyse

2.- EXPERIMENTATION d'un EXTRAIT EPIPHYSAIRE GLOBAL

a.- Cytologie et cytochimie de la glomérulée (rats)
b.- Rétention sodique (rats)

3.- FRACTIONNEMENT de CET EXTRAIT

a.- Formule provisoire d'un des composants
b.- Son expérimentation

4.- D I S C U S S I O N

5.- B I B L I O G R A P H I E

I.- HISTORIQUE

A.- MISE EN ÉVIDENCE DU PRINCIPE HORMONAL DANS L'URINE ET LE PLASMA

Ainsi que nous l'avons vu, la méthode des micro-lésions a permis de localiser deux centres régulateurs de la secrétion de l'aldostérone. Mais ces résultats devaient être confirmés par la mise en évidence du messager hormonal lui-même. Ce sont les travaux d'ORTI, ROLLI, KAKEN et DEMM en 1957 chez l'animal, puis ceux de LUESTCHER, en 1958, qui ont permis d'affirmer l'existence de substances plasmatiques et urinaires aldostérono secrétrices.

Reprenant la technique d'étude de secrétion des surrénales du rat in vitro, utilisée par ELLIOT et SCHOLLY, par GIROUD et coll. MULROW et collaborateurs mirent dans le liquide de perfusion le résidu d'ultra-filtration d'urines humaines et montrèrent une augmentation de la secrétion d'aldostérone hautement significative, comparée a aux effets de l'A.C.T.H. et d'autres produits biologiques.

Dans un travail récent, ROSS & MAC LEAN (1960) ont injecté l'urine des rats surrénalectomisés et soumis pendant 36 h. à un jeûne complet aux rats entiers, démontrant ainsi directement l'existence d'un principe G.T.H. et son augmentation sous l'effet de la privation hydrominérale. Il n'eut évidemment aucun effet lorsque les rats receveurs étaient surrénalectomisés.

B.- EXTRAITS DE MÉSENCÉPHALE ET DE L'ÉPIPHYSE

Mais c'est encore l'Ecole de FARRELL qui a fourni la contre-épreuve en préparant des extraits des microrégions, et en se servant de chiens décébrés comme récepteurs (FARRELL G.L., RAUSCHKOLB, FLEMING & YATSU en 1957, FARRELL, NEWMAN & REDGATE en 1958, FARRELL et collaborateurs en 1960) les animaux receveurs étaient étudiés aussi bien par le dosage du cortisol et de l'aldostérone dans la veine surrénalienne qu'au point de vue du métabolisme hydrominéral

Les premiers extraits salins acides étaient actifs à la fois sur la secrétion de l'aldostérone et celle du cortisole. Les extraits neutres préparés à la température ordinaire se sont montrés peu efficaces, mais la préparation desdits extraits aux basses températures (au maximum 3°) a permis d'obtenir une substance aldostéro-secrétrice dépourvue d'effets A.C.T.H.

Cette élégante technique a confirmé les travaux de GANONG (DAILY et GANONG 1958, GANONG & Collaborateurs 1959) qui discutèrent les premiers résultats de FARRELL concernant la localisation diencéphalique antérieure de centres aldostérono régulateurs. Par contre, elle a révélé un fait essentiel, à savoir le rôle de l'épiphyse et des structures environnantes comme source de substance à effets G.T.H. En effet, les extraits du diencéphale antérieur sont peu actifs et l'activité augmente dans la région de la commissure postérieure, du corps subcommissural (NEWMAN 1960) (organe particulièrement distinct chez certains animaux, tels les chats) et enfin dans la région de l'épiphyse elle-même. (Voir tableau)

L'étude chimique des extraits a montré que les extraits acétoniques sont actifs, et que le partage des extraits entre l'eau et l'hexane fait passer la fraction active dans l'hexane.

Les recherches chromatographiques récentes permirent la purification des extraits (dont une dose de 3 gammas provoque chez le chien l'effet stéroïdogenique maximum).

Au cours de ces recherches, les auteurs ont remarqué une augmentation de l'action G.T.H. totale pendant la purification et découvrirent qu'un des constituants des chromotogrammes avaient des propriétés à la fois anti-A.C.T.H. et anti-A.G.T.H.

Les épiphysectomies n'ont pas éclairci le problème. Pendant une courte période post-opératoire, la secrétion de l'aldostérone est basse mais redevient normale en quelques jours pour s'élever au-dessus de la normale en quelques semaines.

Actuellement FARRELL pense que le principe A.G.T.H. siège au niveau de la commissure postérieure du corps subcommissural et de l'épiphyse. Au niveau de cette dernière, il existerait, en plus, un principe inhibiteur.

T A B L E A U

emprunté à FARRELL G.

EXPERIENCES	Nombre d' animaux	Aldostérone en gammas par 100 k.par H.	Cortisol en gamma par 1 kg par heure
Témoins intacts	9	31,2 ± 3,7	32,8 ± 3,9
Témoins décérébrés (4 h.après décérébrat.)	8	7,86 ± 0,87	2,19 ± 0,49
Témoins décérébrés	6	8,5 - 0,95	1,72 - 0,38
Animaux décérébfés + extrait salin du diencéphale postérieur comprenant l'épiphyse	7	24,21 ± 3,2 ±	1,93 ± 0,55
Animaux décérébrés + extrait salin de l'épiphyse seule	6	30,3 ± 2,9 ±	2,17 ± 0,51
Animaux décérébrés avec extrait acétonique d'épiphyse	4	25,0 ± 4,15 ±	3,98 ± 1,03
Animaux décérébfés + la fraction hexanique (après partition eau hexane de l'extrait acétonique)	4	34,6 ± 4,2 ±	3,69 ± 0,66
Animaux décérébfés + fraction aqueuse (après partition eau hexane de l'extrait acétonique)	3	10,92 ± 3,2	9,93 ± 3,0

II.- EXPERIMENTATION D'UN EXTRAIT EPIPHYSAIRE GLOBAL

A.- CYTOLOGIE ET CYTOCHIMIE DE LA GLOMÉRULÉE (RATS)

TECHNIQUE

Nous avons utilisé pour la présente expérimentation 20 rats adultes, mâles, pesant 170 grammes environ, 5 d'entre eux ont servi de témoins et les 15 autres ont reçu, par voie sous-cutanée, un centimètre cube d'un extrait d'épiphyse de veau (extrait aqueux) correspondant à 0,1 gr. de glande fraîche par centimètre cube. Ces animaux ont reçu une injection quotidienne pendant deux jours consécutifs et ont été sacrifiés deux heures après la dernière injection. Tant pour les témoins que pour les animaux traités, le régime était libre et ils recevaient comme boisson de l'eau pure à volonté.

Chez chacun de ces animaux, les surrénales ont été prélevées immédiatement après la mort. La surrénale gauche a été fixée dans le formol à 10 p.100 pour l'étude des lipides soudanophiles et la surrénale droite dans l'alcool à 80° pour la mise en évidence des phosphatases alcalines. Les pièces fixées dans le formol ont été coupées à la congélation après 48 heures de séjour dans le fixateur. Les coupes de 15 µ d'épaisseur ont été traitées par la méthode de GOMORI pour la phosphatase alcaline. Nous avons d'autre part déterminé, parhistométrie, la largeur moyenne de la zone glomérulée, chez les rats témoins, et chez les rats traités par l'extrait épiphysaire.

RESULTATS

Nous n'avons pas constaté de modifications du poids, ni de l'aspect macroscopique des surrénales sous l'influence de l'extrait épiphysaire. Les seules modifications sont d'ordre histométrique et histochimique. Nous les décrirons succintement dans les lignes qui suivent :

1°.- Etude des Lipides Soudanophiles

L'étude de la répartition des lipides soudanophiles dans le cortex surrénal des rats témoins montre une disposition normale au niveau des cellules des trois zones, glomérulée, fasciculée et réticulée. La zone fasciculée et la zone glomérulée sont séparées l'une de l'autre par une petite zone dépourvue d'enclaves lipidiques, aspect normal chez le rat (J.D.ROMANI, 1952). Les cellules de la zone glomérulée contiennent de petites enclaves lipidiques réparties dans le cytoplasme, alors que celles de la fasciculée ont un aspect spongiocytaire typique.

Chez les rats traités par l'extrait épiphysaire, la fasciculée et la réticulée présentent un aspect semblable à celui des rats témoins. Seule la zone glomérulée est affectée. Elle apparait plus large que chez les témoins - donnée que confirmera l'étude histométrique - et, surtout, elle est le siège d'une surcharge en granulations lipidiques, qui sont plus grosses et plus abaondantes que chez les rats témoins. Cet aspect est diamétralement opposé à ce qui avait été constaté après injection de cortexone (J.D.ROMANI, 1952) ou la mise au repos de la zone glomérulée se traduit, au contraire, par une disparition des enclaves lipidiques.

2°.- Etude des Phosphatases Alcalines

Chez les rats témoins, la présence de phosohatase alcaline, révélée par la réaction de GOMORI, utilisant comme substrat le glycérophosphate de sodium, est limitée aux parois vasculaires; on note par surcroît une faible réaction diffuse au niveau des cellules de la zone réticulée; par contre, la réaction est totalement négative dans le cytoplasme des cellules des zones fasciculée et glomérulée.Cet aspect est typique de la surrénale, en dehors de toute stimulation corticotrope.

Chez les rats traités par l'extrait épiphysaire, on note l'apparition d'une réaction de GOMORI positive, limitée aux cellules de la zone glomérulée, et uniquement en ce point. Les cellules de la zone fasciculée ne contiennent pas de phosphatases décelables par cette réaction.

HYSTOMETRIE

La comparaison de la largeur des zones glomérulées des témoins et des animaux traités par l'extrait épiphysaire, sur coupes à la congélation et colorées par le Noir Soudan est hautement significative. Les données de cette évaluation sont consignées dans le tableau suivant :

LARGEUR DE LA ZONE GLOMERULEE DE LA SURRENALE DE RATS NORMAUX ET DE RATS TRAITES PAR UN EXTRAIT AQUEUX D'EPIPHYSE DE VEAU PENDANT 2 JOURS

	Largeur de la zone glomérulée :	
	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne
Rats témoins	40 à 52 µ	45 µ
Rats épiphyse	60 à 80 µ	68 µ

La largeur de la zone glomérulée des rats témoins varie globalement de 40 à 52 µ avec une valeur moyenne de 45 µ alors que chez traités par l'extrait épiphysaire, elle varie de 60 à 80 µ avec une valeur moyenne de 68 µ . Il est donc indiscutable que l'administration, dans ces conditions, d'un extrait aqueux de glande pinéale détermine une hyperplasie de la couche glomérulée du cortex surrénal, cet extrait n'exerçant pas sur le plan morphologique d'autres effets au niveau du reste du cortex surrénal.

3.- RÉTENTION SODIQUE

Le même extrait fut utilisé pour l'étude de la diurèse sodique chez les rats entiers et surrénalectomisés.

MATERIEL & METHODES

50 rats mâles, pesant 150 et 180 grammes, ont été utilisés au cours du présent travail. L'excrétion rénale du sodium a été étudiée par la méthode de S MARCUS, L.P.ROMANOFF et G.PINCUS (1952), reprise pour des études similaires par C.M.KAGAWA, E.G.SHIPLEY et R.K.MEYER (1952) et par P.DESAULLES et R.MEIER (1956). Cette méthode consiste essentiellement à induire, chez le rat, une collecte urinaire pendant un temps fixé, en réalisant une rétention intra-vésicale par ligature de l'urèthre, au-dessous de la prostate.L'intervention est pratiquée chez le rat à jeun depuis 24 heures.

Dans les conditions de la présente expérimentation, les animaux ont été subdivisés en quatre groupes. Les animaux des deux premiers groupes ont subi simplement une ligature de l'urèthre, sous anesthésie générale à l'éther et ont reçu immédiatement après l'intervention 5 cm3 de soluté isotonique de chlorure de sodium par voie intra-péritonéale. Dix de ces animaux, qui serviront de témoins, reçoivent simplement une injection intra-musculaire de 0,5 cm3 de sérum physiologique (Groupe I); 24 autres animaux reçoivent dans les mêmes conditions 0,5 cm3 d'extrait aqueux d'épiphyse de veau (POWATINON) (Groupe II).

Les animaux des deux autres groupes subissent, au préalable, sous anesthésie à l'éther, une surrénalectomie bilatérale, en un temps.Un groupe de cinq de ces animaux ne reçoit qu'une injection de 0,5 cm3 de soluté physiologique (Groupe III),alors que l'autre groupe, de 11 animaux, reçoit 0,5 cm3 d'extrait épiphysaire, par voie intra-musculaire (Groupe IV) .

Dans les quatre séries expérimentales, la période de récolte des urines a été limitée à 4 heures, à la fin desquelles les animaux ont été sacrifiés par inhalation d'éther; la vessie est prélevée en bloc et les urines sont récoltées par incision de celle-ci.Le sodium urinaire est évalué par photométrie de flamme et l'excrétion sodique est exprimée en µEq/4heures

RESULTATS

Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau de la page suivante.

Dans la série N°1 (Rats témoins), où les animaux n'ont pas reçu d'extrait épiphysaire, l'excrétion sodique varie largement entre 150 et 272 µ Eq/4 h. avec une valeur d'excrétion moyenne de 209 µ Eq/4heures. Chez les animaux entiers, recevant 0,5 cm3 d'extrait épiphysaire de veau (Série II), l'excrétion sodique varie globalement de 45 à 160 µ Eq/4 heures et le taux d'excrétion moyen est de 92,5 Eq/4 heures

Dans cette première série d'expériences, on peut constater une nette réduction de l'excrétion urinaire du sodium sous l'influence de l'injection d'extrait épiphysaire. La comparaison statistique entre les deux séries expérimentales donne un R (+) égal à 7,8, donc très supérieur à 2; cette comparaison des moyennes des groupes I et II nous permet d'affirmer que les résultats sont statistiquement valables, donc qu'il existe une rétention très nette de sodium chez le rat non surrénalectomisé, soumis à l'action d'un extrait épiphysaire.

Dans la série N° III (Rats surrénalectomisés),l'excrétion sodique a varié globalement de 127 à 272 Eq/4 h. avec un taux d'excrétion moyen de 211 µ Eq/4 heures. Chez les animaux surrénalectomisés, traités par 0,5 cm3 d'extrait épiphysaire, l'excrétion sodique a varié globalement de 100 à 270 µ Eq/4 heures, avec un taux d'excrétion moyen de 167 Eq/ 4 h. La comparaison statistique des deux séries expérimentales des groupes III et IV donne une valeur de R égale à 1,4,

---

(+) $R = \dfrac{M_a - M_b}{\dfrac{\sigma^2_a}{n_a} + \dfrac{\sigma^2_b}{n_b}}$

σ 2, ou M désigne les moyennes de chaque série, σ la variance et n le nombre d'animaux de chaque série.

	GROUPE I	GROUPE II	GROUPE III	GROUPE IV
	Rats normaux témoin	Rats normaux + 0,55 cc Epiphyse	Rats surrénalectomisés.	Rats surrénalectomisés + 0,5 cc Epiphyse
Excrétion sodique en µ Eq/4 h.	260	70	272	160
	272	151	127	204
	194	145	270	135
	233	144	210	200
	150	52	180	270
	225	130		100
	160	54		148
	180	140		180
	220	75		160
	195	70		156
		56		130
		50		
		80		
		64		
		660		
		90		
		75		
		94		
		100		
		110		
		160		
		110		
		45		
		96		
Moyenne :	209	92,5	211	167

R = 7,8 (= > 2)

R = 1,4 (= < 2)

donc inférieure à 2, ce qui montre que les moyennes de ces deux groupes ne sont pas statistiquement différentes. Il est permis de conclure, en conséquence, que l'extrait épiphysaire ne détermine pas de rétention sodique chez le rat totalement surrénalectomisé.

III.- FRACTIONNEMENT DE CET EXTRAIT

A.- FORMULE PROVISOIRE D'UN DES COMPOSANTS

Un fractionnement préalable des extraits épiphysaires a été tenté (Mme A. RISTIC) et deux fractions ont été obtenues qui ont été désignées sous les indicatifs BEA et BEM. L'analyse par chromatographie sur papier de la première fraction BEA a montré qu'elle correspondait à des chaines peptidiques, hydrolysables en amino-acides. La seconde fraction BEM ne contient, par contre, aucun amino-acide;les chromatographies sur plaques de silice-gel et de cellulose ont permis d'isoler dans BEM un corps cristallisable, se présentant sous la forme de fines aiguilles jaunâtres; cette tache est fluorescente en UV et donne une réaction positive à la dimethyl-amino-aldéhyde benzoïque,indiquant la présence d'un noyau indole.

Les micro-analyses de la fraction BEM (Institut Max Planck, MULHEIM-RHUR) ont montré qu'il s'agit d'un corps de formule brute = $C_{13}H_{21}O_4N\,P$, de poids moléculaire de 278, s'apparentant à la mélatonine (N - acétyl-5-méthoxy-tryptamine), isolée par A.B.LERNER et coll.(1958). Le BEM diffère de la Mélatonine par les faits suivants :

1.- Il contient un atome d'azote, au lieu de 2 pour la Mélatonine et

2.- Il contient un atome de phosphore

La Mélatonine a d'ailleurs été isolée de l'épiphyse de bovidés par RV. HEINZELMANN (120) en 1959.

Des recherches ultérieures seront nécessaires pour préciser la structure exacte de la fraction BEM épiphysaire.

B.- ETUDE EXPERIMENTALE DU B.E.M.

MATERIEL & METHODES :

Dans le présent travail, nous nous sommes proposés d'étudier d'une part, l'action de l'extrait épiphysaire global, de la fraction BEA et de la fraction BEM de ceux-ci; d'autre part, et pour comparaison, l'action du régime de privation et du régime de surcharge sodique. 30 rats mâles, de race Wister, pesant en moyenne 150/170 gr. ont été utilisés pour la présente expérimentation.Ils ont été subdivisés en 6 lots, de 5 animaux chacun. Ces lots se répartissent de la manière suivante :

Lot N°1 = 5 animaux témoins, recevant, pendant deux jours consécu - tifs, 1 injection intramusculaire du solvant des substances à étudier (0,5 cm3 de sérum physiologique).

Lot N°2 = 5 animaux recevant pendant deux jours 0,5 cm3 d'extrait épiphysaire total par jour. Cette quantité correspond à 0,5 g. d'épiphyse.

Lot N°3 = 5 animaux recevant, de la même manière, pendant 2 jours, 0,5 cm3 de l'extrait BEA.

Lot N°4 = 3 animaux recevant, dans les mêmes conditions, pendant 2 jours, 0,5 cm3 d'extrait BEM.

Les quatre lots d'animaux étaient placés dans des conditions identiques avec eau de boisson à volonté et biscuits complets pour rats.Au contraire, les deux lots suivants étaient placés dans des conditions différentes de régime :

Lot N°5 = 5 animaux ne recevant aucune injection, mais soumis, depuis 5 jours, à un régime strictement désodé, consistant en eau pure, biscottes sans sel et grains de blé.

Lot N°6 = 5 animaux recevant, depuis 5 jours, un régime de surcharge sodique, avec, pour eau de boisson, une solution à 1 % de chlorure de sodium et supplément de sel sur les biscuits.

Du point de vue de la technique histochimique,après sacrifice des animaux à l'éther, deux heures après la seconde injection de produit à étudier pour les lots 1 à 4 et après 5 jours de régime pour les lots 5 et 6, les surrénales ont été prélevées aussi rapidement que possible et fixées immédiatement dans le formol neutre salé (formol à 5 % dans la solution de chlorure de sodium à 0,9 %).La fixation est poursuivie pendant 16 heures à 4°C.

La fixation terminée, les surrénales sont lavées à l'eau courante pour chasser le formol et soupées à la congélation à 55. Pour mettre spécifiquement en évidence les estérases carboxyliques (aliestérases), nous avons utilisé le bain d'incubation de BURSTANE, dont la composition est la suivante :

acétate d' α naphtyle à 1 % dans le méthanol	2 cm3
eau distillée glacée	100 cm3
tampon Sörensen pH 8.0	5 cm3
o - dianisidine	40 mg.

Le bain d'incubation est à préparer extemporanément dans l'ordre indiqué ci-dessus. Les coupes de surrénale y sont incubés pendant dix minutes à l'étuve à 37°C. Elles sont ensuite lavées à l'eau distillée et montées à la gélatine glycérinée. Par cette technique, les zones riches en aliestérases se colorent en rouge franc.

R E S U L T A T S

Chez les animaux témoins, les aliestérases sont présentes en faible quantité au niveau de la zone glomérulée; leur distribution, au niveau de cette zone, est irrégulière; l'enzyme est localisé dans le cytoplasme des cellules. Une faible réaction positive pour les aliestérases est retrouvée au niveau de certaines cellules de la zone fasciculée.

Chez les animaux du groupe 2, qui a reçu l'extrait total d'épiphyse, la réaction des aliestérases est beaucoup plus marquée. Cet accroissement de l'activité des estérases carboxyliques est strictement limité aux cellules de la zone glomérulée; les cellules de la zone fasciculée et de la zone réticulée ne présentent pas de différences sensibles avec les témoins. Ces faits confirment, avec encore plus de netteté, ce que nous avions constaté pour les phosphatases alcalines.

La surrénale des animaux du groupe 3, qui a reçu de l'extrait BEA, correspondant à la fraction peptidique de l'extrait épiphysaire, ne présente pas de différences avec celle des témoins; la distribution des aliestérases est identique à celle constatée chez les animaux témoins.

ACTION DE L'EXTRAIT EPIPHYSAIRE ET DES VARIATIONS DE LA RATION SODIQUE SUR LA ZONE GLOMERULEE

	LIPIDES	PHOSPHATASE ALCALINE	ALIESTERASES
1.- TEMOINS	++	0	++
2.- EPIPHYSE TOTALE	++++	++	+++
3.- BEA PEPTIDE	++	0	++
4.- BEM (AGT)	+++++		+++++
5.- DEPRIVATION Na	++++		++++
6.- SURCHARGE Na	+		+

Les modifications les plus accentuées de l'activité aliestérasiqueslocalisées à la zone glomérulée et strictement localisées à celle-ci sont observées chez les animaux du lot N°4 qui ont reçu l'extrait BEM. Chez ces animaux, l'activité aliestérasique de la zone glomérulée est si intense qu'il est impossible de préciser les limites des cellules de cette zone ( ) L'aspect de la glomérulée des animaux de ce lot est comparable à celle des animaux du lot N°5, qui ont été soumis à un régime désodé pendant 5 jours;chez ces derniers, l'activité aliestérasique est cependant légèrement moins intense que celle des surrénales des rats soumis à l'action des extraits BEM.

Par contre, la glomérulée des animaux soumis au régime de surcharge sodique était sensiblement comparable à celle des témoins.

IV.- DISCUSSION

L'activité d'un extrait total de l'épiphyse aussi bien sur les images histochimiques de la zone glomérulée que sur la rétention sodique, est certaine.

Par contre, notre expérimentation sur les constituants purifiés souffrent de nombreuses critiques.

D'abord, le corps cristallisé (BEM) expérimenté n'est vraisemblablement pas un corps pur, car il est dissociable par certains montages chromatographiques.

Deuxièmement, il n'existe pas de certitude que l'échantillon expérimenté soit identique à l'échantillon sur lequel fut faite l'analyse chimique.

Troisièmement, les preuves histologiques sont indirectes et n'ont qu'une valeur d'orientation.

Quatrièmement, l'étude physiologique a porté sur un nombre réduit d'animaux et avec une technique elle-même sujette à caution (ligature de l'urèthre).

Ces raisons nous font considérer les résultats obtenus seulement comme un préalable encourageant.

Seule, l'expérimentation au long cours en cage métabolique, d'une part, l'étude biochimique et biologique de l'action des extraits sur les surrénales in vitro de l'autre, nous permettront de conclure.

B I B L I O G R A P H I E

101.- ALLEN J.M.

A chemical and histochemical study of aliesterase in mouse adrenal cortex under hormonal influence and altered sodium intake

Endocrinology 61 368 1957

102.- DESAULES P. et MEIER R.

Schweiz. Med. Wschr. 86 1060 1966

103.- FARRELL G.

Physiological factors which influence secretion of aldosterone

Recent progr. Hormone Rec. 15 275 1959

104.- FARRELL G.

Steroidogenic properties of extracts of beef diencephalon

Endocrinology 65 29 1959

105.- FARRELL G.

Glomerulotropic activity of an acetone extract of pineal tissue

Endocrinology 65 239 1959

106.- FARRELL G.

Physiological factors which influence secretion of aldosterone

Rec. Prog. Hormone Res. 15 275 1959

107 - FARRELL G. PRATT Ad. HARRISS L.S. et BANCKS R.C.

Preliminary characterisation of glomerulotrophin

41th. Meet. Endocr. Soc.
Atlantic City, June 4-6 - Abastract N°74 1959

108 - FARRELL G., KOLETSKY S. et LAPHAN L.W.

Decreased aldosterone secretion following pinealectomy

Fed. Proc. 18 - 44 1959

109 - FARRELL G.

Epiphysis cerebri in the control of steroïd secretion

Fed. Proc. 19 601 1960

110 - FARRELL G.

Adrenoglomerulotropin - Symposium on salt and water metabolism

Circulation 21 (2) 1.009 1960

111 - FARRELL G.

The control of aldosterone secretion. Influence of the epiphysis cerebr.

First International Congress Endocrinology
Acta Endocr. (COPENHAGUE) Suppl. 50 1960

112 - GIROUD C.J.P., STACHANKO et VENNING Et.

Secretion of aldosterone by the zona glomeroulosa of rat's adrenal glands incubated "in vitro"

Proc. Soc. Exp. Biol. 92 154 1956

113 - GIROUD C.P.J., STACHENKO et PILETTA

In vitro studies of the functionnal zonation of the cortex and of the production of aldosterone

Int. Symp.Aldosterone J.A.CHURCHILL Ed.LONDON 56
1958

114.- GIROUD C.P.J., SAFFRAN M., SCHALLY A.V., STACHENKO et VENNING RH.

Production of aldosterone by rat adrenal glands "in vitro"

Proc. Soc. Ex. Biol. 92 855 1958

115.- GROSS F.

Renal and extra-renal actions of aldosterone and its influence on sodium transport

First Intern. Congress Endocrinology COPENHAGUE 50 1960

116.- GANOND W.F., MULROW J.

Amer. Journ. Physiol. 195 337 1958

117.- GANOND W.F., LIEBERMANN A.H., DAILY W.J.R., YUEN V.S., MURLOW PJ. LUECHTER J.A. Jr, BAILEY R.E.

Aldosterone secretion in dogs with hypothalamic lesions

Endocrinology 65 18 1959

118.- GIARMAN N.J., FREEDMAN D.X.

Serotonin content of the pineal glands of man and monkey

Nature (LONDON) 186 480 1960

119.- GILBERT G.J.

The subcommissural organe, a regulation of thirst

Am.J.Physiol.191 - 243 1957

120.- HEINZELMANN I.

Amer. Chem. Soc. 81 6084 1959

121.- KAGAWA C.M., SHIPLEY E.G. et MEYER R.K.

Proc. Soc. Exp. Biol. 80 281 1952

122.- KOVACS K., DAVID M., WEISS P.

Aldosteronotropic and corticostéronotropic substance in the human brain

Orv. Hetil. 101, 1053 1960

123.- LERNER A.B., CASE J.D., TAKAHASHI Y.

Isolation of melatonin and 5 - methoxy - indole - 3 - acetic - acid from bovin pineal glands

J.Biol. Chem. 235 - 1992 1960

124.- LUETSCHER J.A. Jr

A.M.A. Arch. Int. Med. 102 314 1958

125.- MARCUS S. ROMANOFF L.P. et PINCUS G.

Endocrinology 50 286 1952

126.- MULROW P.J., SHMAGRANOFF G.L., LIEBERMANN A.H., SLADE C.L. et LUETSCHER J.A. Jr

Stimulation of rat - Adrenocortical secretion by a factor present in human urine

Endocrinology 64 621 1959

127.- NEWMAN A.E., REDGATE E.S. et FARRELL G.

Effects of diencephalic mesencephalic lesions on aldosterone and hydrocortisone secretion

Endocrinology 63 - 723 1958

128.- NEWMAN A.E., REDGATE E.S., YATSU F.M. et FARRELL G.

Fed. Proc. 17 117 1958

129.- NIEMI M. IKONEN M.

Histochemical evidence of amino peptidase activity in rat pineal gland

Nature (LONDON) - 185 - 928 1960

130 - NORMAN N.

First International Congress Endocrinology
Acta Endoc. (COPENHAGUE) Suppl; 50 1960

131 - ORTI E., ROLLI E.P., LAKEN B., DUMM E.

Fed. Proc. 15 148 1956

132.- PETERDSDORF R.G. et WELT L.G.

The effect of an infusion of hyperoncotic albumin on the excretion of water and solutes

J. Clin. Invest. 32 283 1953

133 - PRUNIER

Aldostérone

Thèse Médecine PARIS 1957

134 - RAUSCHKOLB E.W. et FARRELL G.

Evidence for diencephalic regulation of aldosterone secretion

Endocrinology 59 526 1959

135 - ROLLI E.P., ORTI E., DUMM E., LAKEN B.

Amer. Journal Physiol. 191 323 1957

136 - ROMANI J.D., KELLER A. et PIOTTI L.E.

Soc. Endocr. Séance du 3/12/1959 1959

137 - ROMANI J.D., KELLER A. et PIOTTI L.E.

Soc. Endocr. 1960 Séance du 8/5/60)

138 - ROSS R.J., Mac LEAN E.K.

First International Congress Endocrinology

Acta Endoc. COPENHAGUE, Suppl. 50 1960

139 - STACHENKO J. et GIROUD C.J.P.

Functionnal zonation of the adrenal cortex : Pathway of corticosteroïd biogenesis

Endocrinology 64 730 1959

140 - SUARDI, CASIRALA G., RICOTTI V.

Action of an aqueous extract of pineal gland

Biol. Lat. 12 623 1959

CONCLUSIONS

Le nombre de travaux concernant l'aldostérone est devenu très important. De ce fait, nous avons été obligés de limiter sévèrement l'objet de notre étude.

En particulier, le système antidiurétique, la sérotonine, les antialdostérones, les facteurs excréteurs de sodium, ainsi que la biogenèse et l'excrétion de l'aldostérone, ont été exclus de notre travail.

1.- La Volémie et Les Volorécépteurs

Il existe de nombreux moyens expérimentaux qui permettent de réaliser une fuite sodique par l'augmentation isolée de la volémie. Ce sont :

- des perfusions salées hypotoniques de grand volume, des perfusions hyperoncontiques d'albumine, des transfusions, enfin l'hormone antidiurétique.

D'une façon symétrique, l'hypovolémie isolée provoque une rétention sodique, par l'augmentation de la secrétion de l'aldostérone. Elle a pu être réalisée par :

- la mise des garrots aux membres inférieurs,
- des saignées,
- les hypovolémies au cours des congestions veineuses,
- la diminution du retour veineux par l'orthostatisme.

Il existe des preuves expérimentales directes que :

1° - au niveau de l'oreillette droite se situe un système qui normalise la secrétion de l'aldostérone lorsque la volémie redevient normale après une hypovolémie expérimentale.

2° - Les informations émises par ce système sont transmises par les nerfs pneumo-gastriques.

3° - A la jonction thyro-carotidienne se trouve un autre système volo ou baro-récepteur qui entraîne l'hyperaldostéronémie lorsque la volémie diminue à son niveau.

Nous illustrons ce chapitre par quelques exemples cliniques.

2.- Les Centres régulateurs supérieurs de la secrètion de l'Aldostérone

HYPOPHYSE

Le rôle de l'hypophyse dans la secrétion de l'aldostérone a d'abord été nié car : les animaux hypophysectomisés présentent une aldostéronémie résiduelle importante; l'A.C.T.H. ne provoque qu'une faible réponse aussi bien de la zône secrétrice que de l'hormone elle-même (in vivo et in vitro).

Par contre, au cours des hyperaldostéronismes secondaires expérimentaux, l'hypophysectomie provoque une chute de l'aldostéronémie - chute qui n'est annulée que par l'injection d'A.C.T.H.

Il s'agit donc d'un rôle certain masqué dans les conditions habituelles par d'autres moyens d'homéostasie et qui ne devient apparent qu'au cours de conditions particulières qui exigent des efforts adaptatifs.

Sont rapportées des observations cliniques d'une hypophysectomie, d'un panhypopituitarisme, de l'action de l'A.C.T.H. chez un sujet normal.

Centres dioencéphalo-mésencéphaliques

La mise en évidence de ces centres a été faite par décérabrations sélectives sur des animaux en homéostasie artificielle, et par des micro-lésions stéréo-toxiques.

En pathologie humaine, des troubles isolés du métabolisme sodique ont été rapportés par des chirurgiens et des neurochirurgiens à la suite des traumatismes crâniens, des tumeurs ou anévrysmes, des interventions de neuro-chirurgie.

Aldostéronurie dans certains déréglements diencéphalo-hypophysaires, repos et orthostatisme.-

Six malades présentant à la suite de "stressors" psychiques graves ou de déficit endocrinien périphérique (castration) des tableaux cliniques variés comprenant : des troubles de la faim, de la soif, du sommeil, de la température, un disfonctionnement hypophysaire, des obésités importantes et d'évolution irrégulière, ont été étudiés par des dosages répétés de l'aldostéronurie.

Les chiffres trouvés au repos ne sont pas statistiquement différents de ceux de sujets témoins.

Par contre, la montée hyperaldostéronurique après l'épreuve est d'une ampleur significativement différente de celle du groupe témoin.

3.- Facteurs Hormonaux Aldostérono - Secréteurs

Des auteurs ont pu mettre en évidence dans l'urine et le plasma des animaux et des sujets humains un principe aldostérono-secréteur. La surrénalectomie et le régime désodé en augmentent la teneur.

FARRELL et son école, en préparant des extraits de micro-régions et par des artifices d'extraction et de purification, ont pu démontrer que : les fonctions A.C.T.H. et A.G.T.H. peuvent être séparées par des moyens physico-chimiques.

Le rôle essentiel dans la régulation de l'aldostérone est joué par des structures mésencéphaliques (commissure postérieure, corps subcommissural, épiphyse).

L'expérimentation d'un extrait épiphysaire aqueux, faite dans notre laboratoire, et antérieurement publiée, a donné les résultats suivants :

Les rats injectés pendant deux jours avec un extrait correspondant à 6 gr. 1 d'épiphyse fraîche présentent une couche glomérulée augmentée largement de volume, chargée en enclaves lipidiques, et avec une réaction Gomori positive (phosphatase alcaline), alors que les couches fasciculées et rétidulées sont identiques à celles des témoins.

Le même extrait provoque une rétention sodique statistiquement significative par rapport aux témoins, et non présentés par des animaux surrénalectomisés.

Le fractionnement de cet extrait a permis d'isoler des composés peptidiques et aussi

un corps cristallisé, de poids moléculaire réduit (278) présentant des réactions du noyau indole, et qui semble être un dérivé de la tryptamine, avec une esterification par l'acide phosphorique.

Ce corps a été expérimenté chez les rats et présente une activité A.G.T.H. très importante.

Ces résultats préalables nous ont paru encourageants, mais leur confirmation nécessitera une importante expérimentation complémentaire.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. S A R R A I L H

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS :

L. B I N E T

Le PRESIDENT de la THESE :

F A U V E R T